

**An Advisory Committee Statement (ACS)****National Advisory Committee  
on Immunization (NACI)<sup>†</sup>****Updated Statement on the use  
of Rotavirus Vaccines****Preamble**

*The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product*

<sup>†</sup>**Members:** Dr. J. Langley (Chair), Dr. B. Warshawsky (Vice-Chairperson), Dr. S. Ismail (Executive Secretary), Dr. N. Crowcroft (Ontario Agency for Health Protection and Promotion), Ms. A. Hanrahan (Alberta Health Services), Dr. B. Henry (BC Centre for Disease Control), Dr. D. Kumar (University of Alberta), Dr. A. McGeer (Mount Sinai Hospital), Dr. S. McNeil (Associate Professor of Medicine, University of Alberta), Dr. C. Quach-Thanh (Montreal Children's Hospital), Dr. B. Seifert (Winnipeg Regional Health Authority), Dr. D. Skowronski (BC Centre for Disease Control), Dr. B. Tan (Associate Professor of Pediatrics, Royal University Hospital), Dr. C. Cooper (Canadian Association for Immunization Research and Evaluation)

**Liaison Representatives:** Dr. B. Bell (Center for Disease Control and Prevention), Ms. K. Pielak (Canadian Nursing Coalition for Immunization), Dr. S. Rechner (College of Family Physicians of Canada), Dr. M. Salvadori (Canadian Paediatric Society), S. Pelletier (Community Hospital Infection Control Association), Dr. N. Sicard (Canadian Public Health Association), Dr. V. Senikas (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada), Dr. P. Plourde (Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel), Dr. P. Van Buynder (Council of Chief Medical Officers of Health), Dr. P. Orr (Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada)

**Ex-Officio Representatives:** Ms. M. FarhangMehr (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), Dr. S. Desai (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), Dr. B. Law (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), LCol (Dr.) James Anderson (Department of National Defence), Dr. Ezzat Farzad (First Nations and Inuit Health Branch – Office of Community Medicine), Dr. F. Hindieh (Biologics and Genetic Therapies Directorate), Dr. D. Elliott (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), Dr. P. Varughese (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases)

**Déclaration d'un comité consultatif (DCC)****Comité consultatif national  
de l'immunisation (CCNI)<sup>†</sup>****Mise à jour de la déclaration sur  
l'utilisation des vaccins antirotavirus****Preamble**

*Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans les domaines de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de la santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit des fabricants du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver leur vaccin et démontré son innocuité et son efficacité uniquement lorsqu'il est utilisé conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique*

<sup>†</sup>**Membres :** D<sup>re</sup> J. Langley (présidente), D<sup>re</sup> B. Warshawsky (vice présidente), D<sup>re</sup> S. Ismail (secrétaire exécutive), D<sup>re</sup> N. Crowcroft (L'Agence ontarienne de protection et de promotion de la santé), M<sup>me</sup> A. Hanrahan (Services de santé de l'Alberta), D<sup>re</sup> B. Henry (Centre d'épidémiologie de la Colombie-Britannique), D<sup>re</sup> D. Kumar (Université de l'Alberta), D<sup>re</sup> A. McGeer (Hôpital Mount Sinai), D<sup>re</sup> S. McNeil (Professeure agrégée de médecine, Université de l'Alberta), D<sup>re</sup> C. Quach-Thanh (L'Hôpital de Montréal pour enfants), D<sup>re</sup> B. Seifert (Office régional de la santé de Winnipeg), D<sup>re</sup> D. Skowronski (Centre d'épidémiologie de la Colombie-Britannique), D<sup>r</sup> B. Tan (Professeur agrégé en pédiatrie, Hôpital du Royal University), D<sup>r</sup> C. Cooper (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation)

**Représentants de liaison :** D<sup>re</sup> B. Bell (Center for Disease Control and Prevention des États-Unis), M<sup>me</sup> K. Pielak (Coalition canadienne des infirmières et infirmiers pour l'immunisation), D<sup>re</sup> S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada), D<sup>re</sup> M. Salvadori (Société canadienne de pédiatrie), S. Pelletier (Association pour la prévention des infections à l'hôpital et dans la communauté), D<sup>re</sup> N. Sicard (Association canadienne de santé publique), D<sup>re</sup> V. Senikas (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), D<sup>r</sup> P. Plourde (Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages), D<sup>r</sup> P. Van Buynder (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D<sup>re</sup> P. Orr (l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada)

**Représentants d'office :** M<sup>me</sup> M. FarhangMehr (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), D<sup>re</sup> S. Desai (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), D<sup>re</sup> B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), lcol (D<sup>r</sup>) James Anderson (ministère de la Défense nationale), D<sup>re</sup> Ezzat Farzad (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits – Bureau de la médecine communautaire), D<sup>r</sup> F. Hindieh (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques), D<sup>re</sup> D. Elliott (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), D<sup>r</sup> P. Varughese (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses)

monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

## Introduction

Since the publication of the *Statement on the Recommended Use of Pentavalent Human-Bovine Reassortant Rotavirus Vaccine* in CCDR in January 2008<sup>(1)</sup> a new rotavirus vaccine (Rotarix™, GlaxoSmithKline Inc.) has been authorized for use. Additional epidemiologic, safety and effectiveness information relevant to the use of rotavirus vaccines has also become available. While the two authorized vaccines (RotaTeq®, Merck Canada, Inc. and Rotarix™) both protect against rotavirus gastroenteritis, they differ in their composition and scheduled usage. This statement provides an update on the recommendations for use of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine (RotaTeq®) and provides information on the safety, efficacy, and recommended use of live, attenuated monovalent human rotavirus vaccine (Rotarix™).

## NACI Recommendations:

- 1. Healthy infants:** Rotavirus vaccines are recommended for infants starting at 6 weeks (6 weeks and 0 days) and up to 15 weeks (14 weeks plus 6 days). The vaccination series should be completed by 8 months (8 months plus 0 days). (Recommendation – Grade A – good evidence to recommend immunization)
- 2. Preterm infants:** Infants who are between 6 weeks (6 weeks and 0 days) and 8 months (8 months plus 0 days) of chronological age who are healthy and not hospitalized, can receive RotaTeq® or Rotarix™. The first dose should be given between 6 weeks (6 weeks and 0 days) and up to 15 weeks (14 weeks plus 6 days). The vaccination series should be completed by 8 months (8 months plus 0 days) (Recommendation – Grade A – good evidence to recommend immunization)
- 3. Immunocompromised Infants:** Based on the theoretical risk of live attenuated viral vaccines in immunocompromised infants, and very minimal data in this population, NACI recommends that infants with suspected or known immunocompromising conditions should not receive RotaTeq® or Rotarix™ without consultation with a physician specialist or expert in these conditions. (Recommendation – Grade E – Good evidence to recommend against immunization)
- 4. Infants with a history of intussusception:** NACI recommends, based on current evidence, that infants with a history of intussusception should not be given rotavirus vaccines. (Recommendation – Grade E – good evidence to recommend against immunization)

de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment la déclaration annuelle des conflits d'intérêts possibles.

## Introduction

Depuis la publication de la *Déclaration sur l'usage recommandé du vaccin antirotavirus pentavalent à souches réassorties de virus humain bovin* dans le RMTC de janvier 2008<sup>(1)</sup>, l'usage d'un nouveau vaccin antirotavirus (Rotarix<sup>MC</sup>, GlaxoSmithKline Biologicals) a été autorisé. D'autres données sur l'épidémiologie, l'innocuité et l'efficacité associées à l'usage des vaccins antirotavirus ont également été rendues publiques. Bien que les deux vaccins autorisés (RotaTeq®, Merck Frosst Canada, Inc. et Rotarix<sup>MC</sup>) assurent une protection contre la gastro entérite à rotavirus, leur composition et leur calendrier d'utilisation diffèrent. La présente déclaration met à jour les recommandations relatives à l'usage du vaccin antirotavirus pentavalent à souches réassorties de virus humain bovin (RotaTeq®) et fournit de l'information sur l'innocuité, l'efficacité et l'usage recommandé du vaccin monovalent à rotavirus humain vivant, atténué (Rotarix<sup>MC</sup>).

## Recommandations du CCNI :

- 1. Nourrissons en santé :** Les vaccins antirotavirus sont recommandés pour les nourrissons âgés de 6 semaines (6 semaines et 0 jour) à 15 semaines (14 semaines et 6 jours). La série vaccinale devrait se terminer à 8 mois (8 mois et 0 jour). (Recommandation – Catégorie A – données probantes suffisantes pour recommander l'immunisation)
- 2. Nourrissons prématurés :** Les nourrissons qui sont âgés entre 6 semaines (6 semaines plus 0 jour) et 8 mois (8 mois plus 0 jour) d'âge chronologique et qui sont en santé et non hospitalisés peuvent recevoir RotaTeq® ou Rotarix<sup>MC</sup>. La première dose devrait être administrée entre l'âge de 6 semaines (6 semaines et 0 jour) et de 15 semaines (14 semaines et 6 jours). La série vaccinale devrait se terminer à 8 mois (8 mois et 0 jour). (Recommandation – Catégorie A – données probantes suffisantes pour recommander l'immunisation)
- 3. Nourrissons immunodéprimés :** D'après le risque théorique associé aux vaccins à virus vivant atténué chez les nourrissons immunodéprimés et compte tenu du peu de données relatives à cette population, le CCNI recommande que les nourrissons atteints ou soupçonnés d'être atteints d'un déficit immunitaire ne reçoivent pas RotaTeq® ni Rotarix<sup>MC</sup> sans consultation préalable auprès d'un médecin spécialiste ou d'un expert dans ces troubles. (Recommandation – Catégorie E – données probantes suffisantes pour déconseiller l'immunisation)
- 4. Nourrissons ayant des antécédents d'intussusception :** En s'appuyant sur des données récentes, le CCNI recommande que les nourrissons ayant des antécédents d'intussusception ne reçoivent pas de vaccins antirotavirus. (Recommandation – Catégorie E – données probantes suffisantes pour déconseiller l'immunisation)

## Methods

NACI reviewed such considerations as the burden of illness of the disease to be prevented and the target population(s), safety, immunogenicity, efficacy, effectiveness of the vaccine(s), vaccine schedules, and other aspects of the overall immunization strategy. Following critical appraisal of individual studies, summary tables with ratings of the quality of the evidence using NACI's methodological hierarchy (Tables 7 and 8) were prepared, and proposed recommendations for vaccine use developed. The Working Group chair and a PHAC medical specialist presented the evidence and proposed recommendations to NACI. Following thorough review of the evidence and consultation at NACI meetings, the committee voted on specific recommendations. The description of relevant considerations, rationale for specific decisions, and knowledge gaps are described in the text. The full knowledge synthesis is maintained by the PHAC at the following url: <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-eng.php#lr>. PHAC maintains documentation of these processes throughout knowledge synthesis and recommendation development

A literature review was conducted for the previous rotavirus statement<sup>(1)</sup> using the Medline database, from 1966 to 2007, with the following MeSH headings: Rotavirus infection, rotavirus disease, rotavirus vaccine. In follow up to this, another literature review was done to review relevant publications from 2007 to 2009. The same MeSH headings were used to collect new publications. A brief description from the previous review is presented below, along with new data.

## Summary of Epidemiology and Burden of Disease

Rotavirus is a double-stranded RNA virus composed of an inner core, an internal capsid and an outer capsid. The viral serotype is defined by 2 structural viral proteins (VP) in the outer capsid: VP7, the glycoprotein (G protein) and VP4, the protease-cleaved protein (P protein)<sup>(2)</sup>. These outer capsid proteins elicit neutralizing antibodies believed to be important for protection. Eleven VP7 (G) serotypes and twelve VP4 (P) serotypes are known to cause disease in humans<sup>(3)</sup>. Because the two gene segments that encode these proteins can segregate independently, there is the potential for many VP7/VP4 combinations and a typing system consisting of both G and P types has been developed<sup>(2;3)</sup>.

In the US and, based upon limited data in Canada, six rotavirus serotypes (P1A[8]G1, P1B[4]G2, P1A[8]G3, P1A[8]G4, P1A[8]G9, and P2A[6]G9) cause the majority of disease. These strains are generally designated by their G serotype specificity (serotypes G1-4 and G9). Approximately 55-65% of all RV gastroenteritis in 2 Canadian studies<sup>(4;5)</sup> were caused by G1 serotype. However, although non-G1 serotypes are generally less common,

## Méthodes

Le CCNI a examiné certains éléments comme le fardeau de la maladie à prévenir et les populations cibles, l'innocuité, l'immunogénicité, l'efficacité réelle et potentielle des vaccins, les calendriers vaccinaux et d'autres aspects de la stratégie globale d'immunisation. Après une évaluation critique de chacune des études, des tableaux sommaires assortis de cotes de qualité des preuves s'inspirant de la hiérarchie méthodologique du CCNI (tableaux 7 et 8) ont été dressés et des recommandations relatives à l'utilisation des vaccins ont été proposées. Le président du groupe de travail et l'un des médecins spécialistes de l'ASPC ont présenté les données probantes et proposé des recommandations au CCNI. Après un examen approfondi des preuves et une consultation des membres aux réunions du CCNI, le Comité a adopté certaines recommandations. Une description des considérations pertinentes, des raisons sous tendant certaines décisions et des lacunes dans les connaissances est présentée ci dessous. La synthèse complète des connaissances tenues à jour par l'ASPC est affichée à l'adresse suivante : <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-fra.php>. L'ASPC consigne les renseignements sur ces processus tout au long de la synthèse des connaissances et de l'élaboration des recommandations.

Une recension des écrits a été effectuée pour la déclaration antérieure sur le vaccin antirotavirus<sup>(1)</sup> au moyen d'une recherche dans la base de données Medline, pour la période 1966-2007, avec les mots clés MeSH suivants : *rotavirus infection*, *rotavirus disease*, *rotavirus vaccine*. Par la suite, une autre recension des écrits a été réalisée pour retracer des études pertinentes publiées de 2007 à 2009. Les mêmes mots clés MeSH ont été utilisés pour la compilation des nouvelles publications. Une brève description de la recension antérieure est présentée ci dessous, de même que des données nouvelles.

## Résumé de l'épidémiologie et du fardeau de la maladie

Le rotavirus est un virus à ARN double brin formé d'un noyau central, d'une capsidie interne et d'une capsidie externe. Le sérotype viral est défini par deux protéines virales (VP) de structure, situées dans la capsidie externe : VP7, la glycoprotéine (protéine G), et VP4, la protéine clivée par une protéase (protéine P)<sup>(2)</sup>. Ces protéines de la capsidie externe provoquent la formation d'anticorps neutralisants qui joueraient, semble t il, un rôle de protection important. Onze sérotypes VP7 (G) et douze sérotypes VP4 (P) sont connus comme étant pathogènes pour les humains<sup>(3)</sup>. Comme une ségrégation indépendante de ces deux segments de gène qui codent ces protéines est possible, de nombreuses combinaisons VP7/VP4 peuvent exister et un système de typage, fondé sur les types G et P, a été mis au point<sup>(2;3)</sup>.

Aux É. U. et, selon les données limitées dont on dispose au Canada, six sérotypes de rotavirus (P1A[8]G1, P1B[4]G2, P1A[8]G3, P1A[8]G4, P1A[8]G9 et P2A[6]G9) sont à l'origine de la majorité des maladies. Ces souches sont en général désignées par la spécificité de leur sérotype G (sérotypes G1 4 et G9). Environ 55 % à 65 % de toutes les gastro entérites à RV dans 2 études canadiennes<sup>(4;5)</sup> ont été causées par le sérotype G1. Bien que les sérotypes non G1 soient généralement moins répandus, la

prevalence of individual serotypes varies year to year and geographically. Each of the other G serotypes can predominate in a given year<sup>(6)</sup>.

Rotavirus is a common cause of gastroenteritis in children accounting overall for 10% to 40% of all childhood gastroenteritis<sup>(7-10)</sup>. Canadian epidemiologic data has been reviewed previously<sup>(1)</sup>. Based upon available Canadian data it is estimated that rotavirus gastroenteritis is associated with considerable healthcare utilization with approximately 36% of children with rotavirus seeing a physician, 15% visiting an emergency department, and 7% requiring hospitalization<sup>(11)</sup>. Rotavirus causes the majority of childhood gastroenteritis requiring hospitalization; overall, between one in 62<sup>(11)</sup> and one in 312<sup>(12)</sup> children < 5 years of age will require hospitalization for rotavirus. Parents of children with rotavirus gastroenteritis are more likely than parents of children with non-rotavirus gastroenteritis to miss work (54% versus 37%)<sup>(5)</sup>. Household transmission is common, with at least one other family member experiencing diarrhea in 47% of rotavirus cases<sup>(5,13)</sup>.

A recent retrospective study on the burden of rotavirus infections in British Columbia<sup>(14)</sup> further addresses the issue of the Canadian burden of rotavirus disease. This study included data from administrative databases between 2000 and 2007 in one region in Canada. It found that the incidence of rotavirus disease among children 0-4 years of age was 50.9 per 100 000 population; the hospitalization rate was 20 per 100 000 population. These data have a few important limitations, including a retrospective study design, a limited geographic area investigated, and the use of administrative data.

Prospective surveillance data from the Canadian Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT) has recently become available. Between January 2005 and December 2007, 1,359 children were hospitalized<sup>(15,16)</sup> with lab-confirmed, community-acquired rotavirus gastroenteritis at the 12 IMPACT hospitals. None of the 1,321 cases in which vaccination status was known had received rotavirus vaccine. 63% of cases occurred in infants ≤ 2 years; mean age of cases was 2.4 years. Underlying co-morbidities were present in 32% of children; gastrointestinal disorders accounted for more than 25% of underlying conditions with Crohn's disease and gastroesophageal reflux disease being most common. Overall, 48.6% of admitted children had dehydration and the mean duration of diarrhea and vomiting prior to admission was 2.3 days and 2.4 days, respectively. Healthcare utilization associated with rotavirus infection was considerable; including the emergency room visit that led to the hospital admission, 68.5% of children had 1 visit, 26.4% had 2 visits, 4% had three visits, and 1% had four visits to the Emergency Department. Children spent an average of 7.9 hours in the Emergency Department prior to admission and were hospitalized for an average of 3.4 days. In total, 48 children (3.5%) required intensive

prévalence de chaque sérotype varie cependant d'année en année et d'une région géographique à l'autre. Chacun des autres sérotypes G peut dominer au cours d'une année donnée<sup>(6)</sup>.

Le rotavirus est une cause fréquente de gastro entérite chez les enfants, étant responsable en général de 10 % à 40 % de toutes les gastro entérites infantiles<sup>(7-10)</sup>. Les données épidémiologiques canadiennes ont déjà été passées en revue<sup>(1)</sup>. Selon les données disponibles au Canada, on estime que la gastro entérite à rotavirus est associée à une utilisation considérable des soins de santé : environ 36 % des enfants infectés par un rotavirus consultent un médecin, 15 % se rendent dans un service des urgences et 7 % doivent être hospitalisés<sup>(11)</sup>. Le rotavirus cause la majorité des gastro entérites infantiles qui nécessitent une hospitalisation; dans l'ensemble, quelque part entre un enfant sur 62<sup>(11)</sup> et un enfant sur 312<sup>(12)</sup> de < 5 ans devra être hospitalisé pour une infection à rotavirus. Les parents d'enfants atteints d'une gastro entérite à rotavirus sont plus nombreux que les parents d'enfants souffrant d'une gastro entérite non à rotavirus à s'absenter du travail (54 % contre 37 %) <sup>(5)</sup>. La transmission familiale est fréquente; au moins un autre membre de la famille de 47 % des cas d'infection à rotavirus souffrant de diarrhée<sup>(5,13)</sup>.

Une étude rétrospective récente du fardeau des infections à rotavirus en Colombie Britannique<sup>(14)</sup> a approfondi la question du fardeau des maladies à rotavirus au Canada. Cette étude s'est basée sur des données tirées de bases de données administratives pour la période 2000-2007 dans une région du Canada. Elle a montré que l'incidence des maladies à rotavirus chez les enfants de 0 à 4 ans s'établissait à 50,9 pour 100 000 habitants et le taux d'hospitalisation s'élevait à 20 pour 100 000 habitants. Ces données comportent certaines limites importantes, notamment le fait qu'il s'agisse d'une étude rétrospective, de l'examen d'une région géographique limitée et de l'utilisation de données administratives.

Le Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT) a récemment publié des données provenant d'une étude de surveillance prospective. Entre janvier 2005 et décembre 2007, 1 359 enfants ont été hospitalisés<sup>(15,16)</sup> dans les 12 hôpitaux du réseau d'IMPACT en raison d'une gastro entérite à rotavirus d'origine communautaire, laquelle a été confirmée en laboratoire. Aucun des 1 321 cas dont le statut vaccinal était connu n'avait reçu de vaccin antirotavirus. Soixante trois pour cent des cas concernaient des nourrissons de 2 ans et moins; l'âge moyen des cas était de 2,4 ans. Une co-morbidité sous jacente était présente chez 32 % des enfants; les troubles gastro intestinaux représentaient plus de 25 % des affections sous jacentes, la maladie de Crohn et le reflux gastro oesophagien étant les plus fréquents. Dans l'ensemble, 48,6 % des enfants hospitalisés étaient déshydratés, et la durée moyenne des épisodes de diarrhée et de vomissements précédant l'hospitalisation était de 2,3 jours et de 2,4 jours, respectivement. En raison de l'infection à rotavirus, on a considérablement eu recours aux soins de santé, notamment la consultation aux urgences qui a mené à une hospitalisation (1 consultation chez 68,5 % des enfants, 2 consultations chez 26,4 % des enfants, 3 consultations chez 4 % des enfants et 4 consultations chez 1 % des enfants). Les enfants ont séjourné en moyenne 7,9 heures en salle d'urgence avant leur hospitalisation et ont été admis pour une durée moyenne de 3,4 jours. Au total,

care for a mean duration of 2.4 days; no children with community-acquired infection died. A total of 497 children were hospitalized in IMPACT hospitals with laboratory-confirmed, hospital acquired rotavirus gastroenteritis during the same 3 year surveillance period. Thus, hospital acquired infection represented 27% (497/1856) of all admissions for rotavirus gastroenteritis. Children less than 1 year of age were disproportionately affected by hospital-acquired rotavirus (59% vs 31% of community-acquired cases). None of the children with hospital-acquired rotavirus infection had received rotavirus vaccine. Two children less than 1 year of age with underlying health conditions and hospital-acquired infections died but neither of these deaths were directly attributable to rotavirus infection.

In summary, available published data demonstrate a considerable burden of illness due to rotavirus among Canadian children under the age of five years.

### **Update on RotaTeq®**

RotaTeq® is a live, oral pentavalent human-bovine reassortant vaccine that contains 5 live reassortant rotaviruses. RotaTeq® has been authorized for use in Canada for the prevention of rotavirus gastroenteritis in infants 6 to 32 weeks of age since August of 2006. It has been recommended for routine use in infants by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) in the United States since August 2006. In January of 2008, NACI recommended that RotaTeq® be offered to infants aged 6 to 32 weeks of age whose parents/guardians wish to reduce the risk of rotavirus gastroenteritis<sup>(1)</sup>.

### **Update on the safety of RotaTeq®**

In Phase III studies of RotaTeq® involving almost 72,000 healthy infants, no increased risk of intussusception or other serious adverse events was observed<sup>(17;18)</sup> In the United States, postmarketing safety of RotaTeq® is being monitored by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Food and Drug Administration (FDA) through evaluation of reports to two systems: the passive surveillance system Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) and the Vaccine Safety Datalink (VSD), an active surveillance system.<sup>(19)</sup>

Between February 2006 and March 2008, approximately 14 million doses of RotaTeq® were distributed in the United States; the number of doses administered is not known.<sup>(20-22)</sup> Available data do not indicate that RotaTeq® is associated with intussusception.<sup>(20-21)</sup> Assessment of a potential association between RotaTeq® and intussusception was performed by comparing the number of cases of intussusception reported to VAERS following receipt of RotaTeq® to the number of cases expected to occur by chance alone. Background rates of intussusception in infants 6 to 14 weeks of age, 15 to 23

48 enfants (3,5 %) ont eu besoin de soins intensifs pendant une période moyenne de 2,4 jours; aucun enfant ayant une infection d'origine communautaire n'est décédé. En tout, dans les hôpitaux du réseau d'IMPACT, 497 enfants ont été hospitalisés avec une gastro entérite à rotavirus nosocomiale confirmée en laboratoire pendant la même période de surveillance de 3 ans. Ainsi, l'infection nosocomiale était responsable de 27 % (497/1 856) des admissions attribuables à une gastro entérite à rotavirus. Le nombre d'enfants de moins de 1 an ayant contracté l'infection à rotavirus nosocomiale était disproportionné (59 % vs 31 % des cas d'origine communautaire). Aucun des enfants atteints d'une infection à rotavirus nosocomiale n'avait reçu de vaccin antirotavirus. Deux enfants de moins d'un an ayant des affections sous jacentes et une infection nosocomiale sont décédés, mais aucun des décès n'était directement attribuable à une infection à rotavirus.

En résumé, les données publiées disponibles indiquent que le fardeau de la maladie associé au rotavirus chez les enfants canadiens de moins de cinq ans est considérable

### **Mise à jour sur RotaTeq®**

RotaTeq® est un vaccin pentavalent oral à souches réassorties de virus vivant humain bovin qui contient 5 souches réassorties de rotavirus. L'usage de RotaTeq® a été autorisé au Canada en août 2006 pour la prévention de la gastro entérite à rotavirus chez les nourrissons âgés de 6 à 32 semaines. Son administration systématique chez les nourrissons a été recommandée par l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) des États Unis en août 2006. En janvier 2008, le CCNI a recommandé que RotaTeq® soit offert aux nourrissons âgés de 6 à 32 semaines dont les parents ou tuteurs souhaitent réduire le risque de gastro entérite à rotavirus<sup>(1)</sup>.

### **Mise à jour sur l'innocuité de RotaTeq®**

Dans des études de phase III de RotaTeq® portant sur près de 72 000 nourrissons en santé, aucune augmentation du risque d'intussusception ou d'autres événements indésirables graves n'a été observée<sup>(17;18)</sup>. Aux États Unis, l'innocuité post commercialisation de RotaTeq® est surveillée par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et la Food and Drug Administration (FDA), qui évaluent les rapports produits par deux systèmes : le système de surveillance passive Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) et le système de surveillance active Vaccine Safety Datalink (VSD)<sup>(19)</sup>.

Entre février 2006 et mars 2008, environ 14 millions de doses de RotaTeq® ont été distribuées aux États Unis; le nombre de doses administrées n'est cependant pas connu<sup>(20-22)</sup>. Les données disponibles ne démontrent pas que RotaTeq® est associé à l'intussusception<sup>(20;21)</sup>. L'association potentielle entre RotaTeq® et l'intussusception a été évaluée par comparaison du nombre de cas d'intussusception signalés au VAERS, après l'administration de RotaTeq® avec le nombre de cas attendus du seul fait du hasard. Les taux de base de l'intussusception chez les nourrissons de 6 à 14 semaines, de 15 à 23 semaines et de 24 à 35 semaines ont été établis d'après les diagnostics lors du congé de l'hôpital dans

weeks of age, and 24 to 35 weeks of age were determined from hospital discharge diagnoses at the VSD study sites for the period 2000-2004, prior to the introduction of RotaTeq®.

From February 1, 2006 to March 31, 2008, VAERS received reports of 267 cases of intussusception that met the Brighton Collaboration case definition<sup>(22)</sup> 91 of these (34%) occurred within 1-21 days of vaccination, 48/91 (53%) occurred within 1-7 days of vaccination. The number of cases of intussusception reported to VAERS during either the 1-21 day period or the 1-7 day period following any dose of RotaTeq® did not exceed the number of cases expected to occur by chance alone. Although an apparent clustering of intussusception cases during the 7 day period following the first dose of RotaTeq® was observed, it is not possible using VAERS data alone to determine whether this observed increase is due to enhanced reporting of intussusception cases following the first vaccine dose or to a slightly increased risk of intussusception in the 7 day period following the first dose<sup>(20-22)</sup>.

Further evaluation of the post-marketing safety of RotaTeq® is available from the Vaccine Safety Datalink (VSD), an active surveillance network of eight managed care organizations distributed across the US and encompassing 2.9% of the US population. The VSD is able to test hypotheses generated by VAERS or pre-marketing clinical studies. Following administration of over 200,000 doses in the VSD, no increased risk of intussusception has been demonstrated in the 30 day period following any dose of RotaTeq®<sup>(23)</sup>. With more than 160,000 first doses administered in the VSD and pre-licensure trials, no cases of intussusception were identified in the 7 day period following vaccination<sup>(23)</sup>.

Post-marketing safety surveillance through VAERS and the VSD have also not demonstrated an increased risk of other serious adverse events following vaccination with RotaTeq® including hematochezia, meningitis, encephalitis, seizures, Kawasaki disease, myocarditis, or Gram-negative sepsis<sup>(22;24)</sup>. The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) recently reviewed all available data from the US (where RotaTeq® has been introduced) and the European Union (where Rotarix™ was being used), on the potential association between Kawasaki disease and rotavirus vaccines and concluded there was no evidence for a causal association between rotavirus vaccines and Kawasaki disease<sup>(25)</sup>.

In summary, postmarketing surveillance following distribution of more than 14 million doses of RotaTeq® in the US, do not demonstrate or suggest an increased risk of intussusception or other serious adverse events among infants following RotaTeq® vaccine.

les sites d'étude du VSD pour la période 2000-2004, avant l'introduction de RotaTeq®.

Entre le 1er février 2006 et le 31 mars 2008, le VAERS a reçu 267 rapports de cas d'intussusception qui répondaient à la définition de cas de la Brighton Collaboration<sup>(22)</sup>; 91 d'entre eux (34 %) sont survenus dans les 21 premiers jours suivant la vaccination, 48/91 (53 %) dans les 7 premiers jours. Le nombre de cas d'intussusception signalés au VAERS soit durant la période de 21 jours ou de 7 jours suivant l'administration de n'importe quelle dose de RotaTeq® ne dépassait pas le nombre de cas attendus du seul fait du hasard. Bien qu'on ait observé une agrégation apparente des cas d'intussusception durant la période de 7 jours suivant l'administration de la première dose de RotaTeq®, il n'est pas possible, à partir des données du VAERS seulement, de déterminer si cette augmentation est due à une meilleure déclaration des cas d'intussusception après la première dose du vaccin ou à une légère hausse du risque d'intussusception dans les 7 jours suivant l'administration de la première dose<sup>(20-22)</sup>.

Une évaluation plus approfondie de l'innocuité après la commercialisation de RotaTeq® peut être obtenue du Vaccine Safety Datalink (VSD), un réseau de surveillance active regroupant huit organisations de soins intégrés disséminées dans tous les E. U. et englobant 2,9 % de la population américaine. Le VSD est capable de vérifier les hypothèses produites par le VAERS ou les études cliniques de pré commercialisation. À la suite de l'administration de plus de 200 000 doses, le VSD n'a relevé aucune augmentation du risque d'intussusception dans les 30 jours suivant la réception de toute dose de RotaTeq®<sup>(23)</sup>. Plus de 160 000 premières doses ont été administrées dans le cadre des essais du VSD et des essais préalables à l'homologation, et aucun cas d'intussusception n'a été détecté dans les 7 jours suivant la vaccination<sup>(23)</sup>.

D'après les données de surveillance de l'innocuité après la commercialisation obtenues par le VAERS et le VSD, la vaccination par RotaTeq® n'est suivie d'aucune augmentation du risque d'autres événements indésirables graves, notamment la présence de selles sanglantes, de la méningite, de l'encéphalite, de crises convulsives, de la maladie de Kawasaki, de la myocardite ou septicémie à Gram négatif<sup>(22;24)</sup>. Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) a passé en revue récemment toutes les données disponibles en provenance des É. U. (où le vaccin RotaTeq® a été introduit) et de l'Union européenne (où le vaccin Rotarix<sup>MC</sup> est utilisé) portant sur l'association potentielle entre la maladie de Kawasaki et les vaccins antirotavirus et a conclu qu'aucune preuve n'indiquait l'existence d'une association causale entre les vaccins antirotavirus et la maladie de Kawasaki<sup>(25)</sup>.

En résumé, les données de surveillance post commercialisation après la distribution de plus de 14 millions de doses de RotaTeq® aux É. U. ne démontrent pas ni ne laissent entrevoir une augmentation du risque d'intussusception ou d'autres événements indésirables graves chez les nourrissons suivant l'administration du vaccin RotaTeq® .

The CDC and the FDA will continue to monitor adverse events reported following vaccination with RotaTeq® in the US.

On May 7, 2010 Health Canada issued an advisory indicating ongoing review of information regarding the presence of porcine circovirus. We are currently reviewing new information regarding the presence of porcine circovirus (PCV-1 and PCV-2) DNA in rotavirus vaccine. While porcine circovirus is considered a contaminant in these vaccines, it is not known to cause illness in humans. Health Canada stated that there is no evidence that the presence of PCV-1 or PCV2 in rotavirus vaccines poses a safety risk to patients and highlighted the fact that rotavirus vaccines have a strong safety record both in clinical trials and in clinical experience with millions of patients.<sup>(26)</sup>

### Update on the effectiveness of RotaTeq®

In Phase III trials leading to the licensure of RotaTeq®, overall vaccine efficacy of 3 doses of RotaTeq® against **severe** rotavirus gastroenteritis caused by G serotypes contained in the vaccine (G1, G2, G3, G4) was 98.2% (95% CI 89.6-100%) and against rotavirus gastroenteritis of **any** severity was 73.8% (95% CI 67.2-79.3%) during the first full rotavirus season after completion of vaccination. Among 144 infants in Phase III trials who received at least one dose of RotaTeq® >10 weeks after a previous dose, similar efficacy against G1-G4 rotavirus gastroenteritis of any severity was observed when compared to infants who received doses on schedule <10 weeks following a previous dose (74%; 95% CI 67-79% vs. 63%; 95% CI, <0-94%)<sup>(27)</sup>. In the Finnish Extension Study, 21,000 of the approximately 70,000 infants involved in the pivotal Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) were followed until 3.5 years of age<sup>(18,28)</sup>. Reduction of overall rotavirus gastroenteritis-associated hospitalizations and emergency department visits up to 3.1 years post-dose 3 was 94% (95% CI 91 - 96%); efficacy against rotavirus gastroenteritis of any severity was 63% (95% CI 44 – 75%)<sup>(28)</sup>. During the same follow up period, evaluation of the serotype-specific prevention of rotavirus gastroenteritis-associated hospitalizations and emergency department visits among infants who had received 3 doses of vaccine revealed sustained reduction in rates of gastroenteritis caused by G1-G4 and G9 rotavirus of 82-95%<sup>(29)</sup>.

The REST trial was not designed to evaluate the efficacy of less than 3 doses of RotaTeq®. However, post-hoc analysis of hospitalizations and emergency room visits from this study population demonstrated high rates of protection following the first and second dose of vaccine<sup>(30)</sup>. Between 14 days after dose one and receipt of dose 2, a rate reduction of 100% (95% CI 72-100%) for rotavirus types G1-G4 and of 82% (95% CI 39-97%) for rotavirus due to any serotype was observed; between 2 weeks after dose two and receipt of dose 3, a rate reduction of 91% (95% CI 63-99%) for rotavirus types G1-G4 and of 84%

Les CDC et la FDA continueront de surveiller les événements indésirables signalés après la vaccination par RotaTeq® aux É. U.

Le 7 mai 2010, Santé Canada a émis un avis sur une évaluation en cours de réalisation des données concernant la présence de circovirus porcin. Nous sommes présentement à examiner de nouvelles données concernant la présence d'ADN de circovirus porcin (PCV 1 et PCV 2) dans les vaccins antirotavirus. Bien que l'on considère que ces vaccins sont contaminés par le circovirus porcin, il ne semble pas que ce dernier cause une maladie chez l'humain. Selon Santé Canada, rien n'indique que la présence de PCV 1 ou de PCV 2 dans les vaccins antirotavirus pose un risque pour la sécurité des patients et souligne que le profil d'innocuité des vaccins antirotavirus était excellent lors des essais cliniques et l'est demeuré après une utilisation clinique auprès de millions de patients<sup>(26)</sup>.

### Mise à jour sur l'efficacité de RotaTeq®

Dans les essais de phase III qui ont mené à l'homologation de RotaTeq®, l'efficacité globale de trois doses de RotaTeq® contre la gastro entérite à rotavirus **grave** causée par des sérotypes G contenus dans le vaccin (G1, G2, G3, G4) atteignait 98,2 % (IC à 95 % 89,6 100) et s'élevait à 73,8 % (IC à 95 % 67,2 79,3 %) contre la gastro entérite à rotavirus de **toute** gravité durant la première saison entière d'infection à rotavirus une fois la vaccination terminée. Chez 144 nourrissons inscrits aux essais de phase III qui ont reçu au moins une dose de RotaTeq® plus de 10 semaines après une dose antérieure, l'efficacité du vaccin contre la gastro entérite à rotavirus G1 G4 de toute gravité était similaire à celle observée chez les nourrissons qui avaient reçu des doses selon le calendrier moins de 10 semaines après une dose antérieure (74%; IC à 95 % 67 79 % c. 63 %; IC à 95 %, <0 94 %) <sup>(27)</sup>. Dans l'étude d'extension de l'essai central REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial) menée en Finlande, 21 000 des quelque 70 000 nourrissons originaux ont été suivis jusqu'à l'âge de 3,5 ans<sup>(18,28)</sup>. Le nombre total d'hospitalisations et de consultations aux urgences associées à la gastro entérite à rotavirus jusqu'à 3,1 ans après la 3e dose a diminué de 94 % (IC à 95 % 91 96 %); l'efficacité du vaccin contre la gastro entérite à rotavirus de toute intensité atteignait 63 % (IC à 95 % 44 75 %) <sup>(28)</sup>. Durant la même période de suivi, une évaluation par sérotype du degré de prévention des hospitalisations et des consultations aux urgences associées à la gastro entérite à rotavirus chez les nourrissons qui avaient reçu 3 doses du vaccin a mis en évidence une baisse soutenue de 82 % à 95 % des taux de gastro entérite causée par les rotavirus G1 G4 et G9<sup>(29)</sup>.

L'essai REST ne visait pas à évaluer l'efficacité d'un nombre de doses de RotaTeq® inférieur à 3. Toutefois, l'analyse après coup des hospitalisations et des consultations aux urgences dans cette population a révélé des taux élevés de protection après l'administration de la première et de la deuxième dose du vaccin<sup>(30)</sup>. Entre le 14e jour suivant la première dose et l'administration de la 2e dose, le taux d'infection par les sérotypes G1 G4 a diminué de 100 % (IC à 95 % 72 100 %) et le taux d'infection par tout sérotype de 82 % (IC à 95 % 39 97 %); entre le 14e jour suivant la 2e dose et l'administration de la 3e dose, une réduction du taux de 91 % (IC à 95 % 63 99 %) a été observée pour les sérotypes G1 G4 et de 84 %

(95% CI 54-96%) for rotavirus due to any serotype was observed. Boom et al evaluated the effectiveness of complete (3-doses) or partial (1 or 2 doses) immunization with RotaTeq® in an urban emergency room in the US. Vaccine effectiveness against rotavirus hospitalization and emergency room visits was 69% (95% CI: 71-100%) following 1 dose, 81% (95% CI: 13-96%) following 2 doses and 88% (95% CI: 68-96%) following 3 doses using a case control design comparing children with lab-confirmed rotavirus gastroenteritis to a group of controls with either rotavirus-negative gastroenteritis or acute respiratory illness. These<sup>(32)</sup> data suggest that infants vaccinated during the rotavirus season may derive substantial early protection against severe rotavirus disease despite not having completed a full series of immunization<sup>(31)</sup>.

The impact of routine immunization of US infants with RotaTeq® was recently evaluated by the CDC using data from the National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS) and the New Vaccine Surveillance Network (NVSN) using several outcomes: timing of the onset of the season, number of cases, frequency of tests and proportion of tests positive<sup>(32)</sup>. When compared to the 6 previous seasons (2000-2006), rotavirus activity during the 2007-2008 season was delayed by 15 weeks. During 2000-2006, median onset of rotavirus disease occurred in mid-December. In 2008, onset of rotavirus activity occurred in late February reflecting an eight week delay. This analysis also showed a dramatic decrease in the overall number of cases reported. In viewing the 2007-2008 season as a whole, a decrease in magnitude of rotavirus illness greater than 50% was observed. While some year-to-year variability in the number of cases can occur, both the total number of tests performed and the number of tests positive for rotavirus were substantially lower during the 2007-2008 rotavirus season than during any of the seasons from 2000 to 2006. In comparing the total number of rotavirus tests performed in the 2007-2008 season, 11% more tests were performed but there was a 67% decrease in the number of positive specimens detected<sup>(33)</sup>. The delayed season and atypically low percentage of rotavirus-positive tests was observed in all regions studied. Among children enrolled in the NVSN during January 1 – April 30 in 2006, 2007, and 2008, the overall percentage of stool specimens positive for rotavirus was 50%, 45%, and 6%, respectively<sup>(34)</sup>. This dramatic reduction in the proportion of stools testing positive for rotavirus was observed in children tested in the inpatient settings.

Since the publication of the CDC surveillance results described above, several other studies done in different clinical settings and geographic regions throughout the US have been reported<sup>(35-41)</sup>. Each of these studies has demonstrated considerable reductions in the number of cases of rotavirus gastroenteritis, hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis, and proportion of rotavirus

(IC à 95 % 54 96 %) pour tout sérotype du rotavirus. Boom et coll. ont évalué l'efficacité d'une immunisation complète (3 doses) ou partielle (1 ou 2 doses) par RotaTeq® en relation avec les consultations aux urgences dans un milieu urbain aux États Unis. Dans une étude cas/témoins comparant les enfants atteints d'une gastro entérite à rotavirus confirmée en laboratoire à un groupe témoin de sujets ayant une gastro entérite non causée par un rotavirus ou atteints d'une maladie respiratoire aiguë, l'efficacité de la protection conférée par le vaccin antirotavirus empêchant une hospitalisation ou une consultation aux urgences était de 69 % (IC à 95 % = 71 % à 100 %) après 1 dose, 81 % (IC à 95 % = 13 % à 96 %) après 2 doses et de 88 % (IC à 95 % = 68 % à 96 %) après 3 doses. Ces données semblent indiquer que la vaccination des nourrissons durant la saison d'infection à rotavirus peut conférer une protection précoce importante contre les maladies graves à rotavirus même si la série vaccinale n'est pas complète<sup>(31)</sup>.

L'impact de la vaccination systématique des nourrissons américains au moyen de RotaTeq® a été évalué récemment par les CDC, qui se sont servis des données du National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS) et du New Vaccine Surveillance Network (NVSN) en mesurant plusieurs paramètres soit la date du début de la saison, le nombre de cas, la fréquence des tests et la proportion des tests positifs<sup>(32)</sup>. Comparativement aux 6 saisons précédentes (2000-2006), la période d'activité du rotavirus durant la saison 2007-2008 a été retardée de 15 semaines. Entre 2000 et 2006, la date médiane d'apparition des maladies à rotavirus a été la mi-décembre. En 2008, l'activité du rotavirus a débuté à la fin février, soit avec un retard de huit semaines. Cette analyse a également fait ressortir une baisse spectaculaire du nombre global de cas signalés. Lorsqu'on examine la saison 2007-2008 dans son ensemble, l'ampleur des maladies à rotavirus a diminué de plus de 50 %. Bien que le nombre de cas puisse varier d'une année à l'autre, tant le nombre total de tests effectués que le nombre de tests positifs pour le rotavirus étaient beaucoup plus faibles durant la saison 2007-2008 que pendant les sept saisons précédentes (2000-2006). Si l'on considère le nombre total de tests de détection du rotavirus effectués durant la saison 2007-2008, on constate que 11 % plus de tests ont été réalisés, mais que le nombre d'échantillons positifs détectés a baissé de 67 %<sup>(33)</sup>. Dans toutes les régions étudiées, la saison a été retardée et le pourcentage de tests positifs pour le rotavirus était anormalement faible. Chez les enfants inscrits dans le NVSN, entre le 1er janvier et le 30 avril 2006, 2007 et 2008, le pourcentage total d'échantillons de selles positifs pour le rotavirus était de 50 %, 45 % et 6 %, respectivement<sup>(34)</sup>. Cette réduction considérable du nombre d'échantillons de selles positifs pour le rotavirus a été observée chez les enfants hospitalisés.

Depuis la publication des résultats de surveillance des CDC décrits ci dessus, plusieurs autres études menées dans différents milieux cliniques et régions géographiques aux quatre coins des É. U. ont été publiées<sup>(35-41)</sup>. Chacune de ces études a constaté des réductions considérables du nombre de cas de gastro entérite à rotavirus, du nombre d'hospitalisations associées à une gastro entérite à rotavirus et de la proportion de tests positifs pour le



tests positive since the initiation of routine rotavirus immunization (with RotaTeq®) among US infants in 2006.

While these results must be viewed with some caution given that the data from the 2007-2008 rotavirus season represent only one season of data, the consistency of the trends observed between the NREVSS, the NVSN and other studies across geographic regions suggest that there has been a dramatic reduction in the burden of disease caused by rotavirus in the US during the 2007-2008 season. This reduction in rotavirus activity coincides with increased use of RotaTeq® following the recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for universal immunization of US infants in February 2006<sup>(42)</sup>. While nationally representative vaccine coverage data is not available, information from population-based sentinel immunization information sites in the US indicates an increase in mean coverage with one dose of RotaTeq® among infants aged 3 months from 49.1% in May 2007 to 56.0% in March 2008<sup>(43)</sup>; mean 3-dose coverage among children aged 13 months increased from 3.4% in May 2007 to 33.7% in March 2008. Most children over the age of 2 years at the start of the 2007-2008 rotavirus season would not have received rotavirus vaccine because they were above the upper age limit to receive RotaTeq® when it was licensed in 2006. The observed reduction in rotavirus activity during the 2007-2008 rotavirus season is greater than can be attributed to direct protective effects in vaccine recipients, suggesting that immunization of a proportion of the population might offer indirect benefits to unvaccinated persons by reducing transmission of rotavirus in the community (*i.e.* herd immunity).

Ongoing disease surveillance and epidemiological studies in Canada and the US are needed to confirm the impact of rotavirus vaccine on rotavirus disease in 2007-2008 and in future rotavirus seasons. Prospective surveillance data from the Canadian Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT) will soon be available to provide better epidemiologic data regarding rotavirus burden of illness and vaccine effectiveness in Canada.

### **Monovalent human rotavirus vaccine: Rotarix™**

This section contains information on a second vaccine product available in Canada against rotavirus infections. This vaccine has been recommended for use in the routine infant schedule by the ACIP since June 2008<sup>(43)</sup>.

#### ***Vaccine composition***<sup>(44;45)</sup>

Rotarix™ is a live, attenuated monovalent G1[P8] human rotavirus vaccine derived from a naturally circulating G1[P8] rotavirus strain 89-12 that was isolated from the stool of a 15-month old child with mild rotavirus diarrhea in December 1988. The parent virus was then passaged in African Green Monkey kidney cells, cloned, and further passaged in Vero cells. The vaccine is supplied as a liquid

rotavirus depuis l'introduction de la vaccination systématique contre le rotavirus (par Rota Teq®) chez des nourrissons américains en 2006.

Même si ces résultats doivent être interprétés avec une certaine circonspection vu que les données pour 2007-2008 ne représentent qu'une seule saison, la constance des tendances observées par le NREVSS, le NVSN et d'autres études dans différentes régions géographiques donne à penser que le fardeau de la maladie causée par le rotavirus aux É. U. a connu une baisse spectaculaire durant la saison 2007-2008. Cette baisse de l'activité du rotavirus coïncide avec l'usage accru de RotaTeq® après que l'Advisory Committee on Immunization Practices eut recommandé la vaccination universelle des nourrissons aux É. U. en février 2006<sup>(42)</sup>. On ne dispose pas de données représentatives à l'échelle nationale sur la couverture vaccinale, mais les renseignements fournis par des sites sentinelles d'information sur l'immunisation basés dans une population aux É. U. indiquent une augmentation du taux moyen de couverture par une dose de RotaTeq® chez les nourrissons âgés de 3 mois, qui est passé de 49,1 % en mai 2007 à 56,0 % en mars 2008<sup>(43)</sup> la couverture moyenne par 3 doses chez les enfants âgés de 13 mois est passée de 3,4 % en mai 2007 à 33,7 % en mars 2008. La plupart des enfants de plus de 2 ans au début de la saison 2007-2008 n'auraient pas reçu le vaccin antirotavirus, car ils avaient passé l'âge limite pour recevoir RotaTeq® lorsqu'il a été homologué en 2006. La réduction de l'activité du rotavirus observée durant la saison 2007-2008 est supérieure à ce qu'on pourrait attribuer aux effets protecteurs directs chez les vaccinés, ce qui donne à penser que la vaccination d'une proportion de la population peut conférer des avantages indirects aux personnes non vaccinées en réduisant la transmission du rotavirus dans la collectivité (immunité collective).

Une surveillance continue des maladies et des études épidémiologiques doivent être effectuées au Canada et aux É. U. pour confirmer l'impact du vaccin antirotavirus en 2007-2008 et dans les saisons à venir. Nous disposerons bientôt des données prospectives de surveillance du Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT), qui permettront d'avoir un tableau épidémiologique plus précis du fardeau de la maladie associé au rotavirus et de l'efficacité du vaccin au Canada.

### **Vaccin monovalent à rotavirus humain : Rotarix<sup>MC</sup>**

La présente section fournit de l'information sur un deuxième vaccin contre les infections à rotavirus offert au Canada. Depuis juin 2008, l'ACIP recommande d'inclure ce vaccin dans le calendrier de vaccination systématique des nourrissons<sup>(42)</sup>.

#### ***Composition du vaccin***<sup>(44;45)</sup>

Rotarix<sup>MC</sup> est un vaccin vivant monovalent à rotavirus humain de sérotype G1[P8] fabriqué à partir de la souche 89-12 du rotavirus de sérotype G1[P8] qui circule dans la nature et qui a été isolé dans les selles d'un enfant de 15 mois atteint de diarrhée bénigne à rotavirus en décembre 1998. Le virus parent a été cultivé dans des cellules rénales de singe vert africain, cloné puis cultivé sur des cellules Vero. Le vaccin est vendu sous forme d'une suspension

suspension in single-dose oral applicators for oral administration.

Each 1.5 ml dose of vaccine contains not less than  $10^{6.0}$  CCID<sub>50</sub> (cell culture infectious dose 50%) of the parent strain of human rotavirus. The vaccine also contains sucrose, di-sodium adipate, Dulbecco's Modified Eagle Medium, and sterile water. The current Rotarix™ oral applicator product does contain latex, but non-latex products may also be available in 2010. To inquire about non-latex containing product availability or to check lot numbers on existing or future supplies, please contact the manufacturer GlaxoSmithKline Inc.'s Medical Information Line at 1-800-387-7374.

### ***Storage and Handling***

Rotarix™ should be kept refrigerated at 2°C to 8°C and protected from light.

### ***Immunogenicity***

The immune correlates of protection from rotavirus infection and disease are not fully understood. Correlation between antibody responses and protection from disease has not been established and therefore clinical trials for rotavirus vaccine approval have been based on efficacy rather than immunologic correlates of efficacy.

Evaluation of the immune response to Rotarix™ has been assessed in clinical trials in 6 European countries<sup>(44)</sup> and 11 Latin American countries<sup>(45)</sup> that included 1180 immunized infants. In these trials a 2-dose vaccine course resulted in IgA seroconversion rates, defined as serum anti-rotavirus ELISA IgA  $\geq 20$  U/ml, which ranged from 77.9% to 94.4% (95% CI 73.8% - 97.3%) one to two months following the second dose of vaccine. One North American randomized controlled trial<sup>(46)</sup> was done that included 421 immunized infants. Infants received either  $10^{5.2}$  ffu or  $10^{6.4}$  ffu viral concentration of vaccine or placebo. Using the same measure of immunity, IgA ELISA  $> 20$ U/ml, 67.4%, 78.5% and 6.3% infants respectively, developed antibodies. Seroconversion after one dose was reported for a small subset of infants. Of those who received  $105.2$  ffu viral concentration of vaccine, 64% of infants developed serum IgA to rotavirus. Among those who received  $106.4$  ffu viral concentration, 56% developed serum IgA to rotavirus. Also in this study, 20 immunized infants were seronegative after their first dose of vaccine; these infants seroconverted after their second dose. All of the above randomized controlled trials suggest that the majority of infants develop antibodies to the vaccine after completing a two dose series.

The safety and immunogenicity of 2-doses of Rotarix™ was evaluated in 1009 preterm infants.<sup>(47)</sup> Among a subset of 147 infants born after at least 27 weeks of gestational age, seroconversion (defined as serum anti-rotavirus ELISA

liquide contenue dans des applicateurs destinés à l'administration orale d'une dose unique.

Chaque dose de 1,5 ml du vaccin contient au moins  $10^{6.0}$  DICC<sub>50</sub> (dose infectante pour 50 % des cellules en culture) de la souche mère du rotavirus humain. Le vaccin contient également du sucrose, de l'adipate de disodium, du milieu Eagle modifié de Dulbecco et de l'eau stérile. L'applicateur actuel pour l'administration orale de Rotarix<sup>MC</sup> contient du latex mais des produits ne contenant pas de latex seront probablement aussi disponibles en 2010. Pour obtenir des renseignements concernant la disponibilité de produits ne contenant pas de latex ou pour vérifier les numéros de lot de fournitures existantes ou de celles à venir, veuillez communiquer avec la Ligne d'information médicale du fabricant GlaxoSmithKline Inc au 1-800-387-7374.

### ***Entreposage et manipulation***

Rotarix<sup>MC</sup> doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C et à l'abri de la lumière.

### ***Immunogénicité***

Les corrélats immunologiques de la protection contre l'infection et la maladie à rotavirus n'ont pas encore été parfaitement élucidés. La corrélation entre les réponses immunitaires et la protection contre la maladie n'a pas été établie; ainsi, les essais cliniques pour l'approbation du vaccin antirotavirus se sont fondés sur l'efficacité plutôt que sur les corrélats immunologiques de l'efficacité.

La réponse immunitaire à Rotarix<sup>MC</sup> a été évaluée dans des essais cliniques effectués dans 6 pays européens<sup>(44)</sup> et 11 pays d'Amérique latine<sup>(45)</sup> portant sur 1 180 nourrissons immunisés. Dans ces essais, l'administration de 2 doses a entraîné des taux de séroconversion (IgA), définie par des titres sériques  $\geq 20$  U/ml d'IgA contre le rotavirus à un dosage ELISA, qui varient entre 77,9 % et 94,4 % (IC à 95 % 73,8 % - 97,3 %) un à deux mois après la deuxième dose du vaccin. Un essai comparatif randomisé a été effectué en Amérique du Nord<sup>(46)</sup> chez 421 nourrissons vaccinés. Ces derniers ont reçu soit une concentration virale de 105,2 UFF ou 106,4 UFF du vaccin ou un placebo. Utilisant la même mesure de l'immunité ( $> 20$  U/ml IgA à l'ELISA), les auteurs ont constaté que 67,4 %, 78,5 % et 6,3 %, respectivement, des nourrissons ont produit des anticorps. La séroconversion après une dose a été signalée pour un petit sous ensemble de nourrissons. Parmi ceux qui ont reçu 105,2 UFF du vaccin, 64 % ont produit des IgA sériques contre le rotavirus. Quant à ceux qui ont reçu 106,4 UFF de concentration virale, 56 % ont produit des IgA sériques contre le rotavirus. Dans cette même étude, 20 nourrissons vaccinés étaient séronégatifs après leur première dose du vaccin; une séroconversion est apparue après la deuxième dose. Tous les essais comparatifs randomisés mentionnés ci dessus semblent indiquer que la majorité des nourrissons ont produit des anticorps contre le vaccin après avoir terminé une série vaccinale de deux doses.

L'innocuité et l'immunogénicité de 2 doses de Rotarix<sup>MC</sup> ont été évaluées chez 1 009 nourrissons prématurés<sup>(47)</sup>. Dans un sous groupe de 147 nourrissons nés après au moins 27 semaines d'âge gestationnel, on a observé une séroconversion (définie comme étant

IgA  $\geq$  20 U/ml) was observed in 85.7% (95%CI: 79.0-90.9) of infants one month after the second vaccine dose.

The safety and immunogenicity of 3-doses of Rotarix™ was evaluated in 50 South African children with HIV<sup>(49)</sup>. Among 21 children with mean CD4 counts of 2145  $\mu$ L (SD 746) in whom data was available, seroconversion was observed in 57.1% (95%CI: 36-61) of infants 2 months following the third dose. Data on seroconversion rates after 2 doses is not available.

## Efficacy

The efficacy of the authorized formulation of Rotarix™ has been evaluated in 2 Phase III clinical trials<sup>(49;50)</sup> conducted in Latin America<sup>(49)</sup> and in Europe<sup>(50)</sup> in which a total of 21,741 infants have been studied (11,581 who received Rotarix™ and 10,160 who received placebo.) These are summarized in evidence Tables 1, 2 and 9. Efficacy during the second season following immunization was evaluated in the European trial and in a subset of infants enrolled in Latin America (7,175 who received Rotarix™ and 7,062 who received placebo)<sup>(51)</sup>. These trials enrolled healthy infants aged 6 to 13 weeks (14 weeks minus 1 day). Two doses of Rotarix™ were given orally beginning at 6-14 weeks of age with a minimum interval of 4 weeks between doses without restriction due to breastfeeding or administration of other licensed childhood vaccines. All doses were administered by 24 weeks of age.

Overall, the efficacy of 2 doses of Rotarix™ against **severe** rotavirus gastroenteritis in Phase III trials was high in the first rotavirus epidemic season following immunization, ranging from 85%<sup>(49)</sup> to 96%<sup>(50)</sup>. Protection persisted during the second epidemic rotavirus season, with vaccine efficacy ranging from 79%<sup>(51)</sup> to 86%<sup>(50)</sup> (Table 1).

While formal studies of the efficacy of a single dose of Rotarix™ have not been performed, efficacy data are available for the period between Dose 1 to Dose 2 of Rotarix™ in the European Phase III trial<sup>(50)</sup>. During the period from Dose 1 to before Dose 2 (mean duration: 61 days in each study group), significantly fewer subjects in Rotarix™ group reported any wild-type rotavirus gastroenteritis compared to the placebo group (P-value = 0.019). Vaccine efficacy against any rotavirus gastroenteritis during this interval was 89.8% (95% CI 8.9- 99.8%).

Rotarix™ is a monovalent vaccine designed to protect against G1P[8] rotavirus infection. However, the genotype P[8] is shared by most other circulating strains. Protection induced by natural infection with RV is not limited to G and P antigens, but is also associated with structural proteins VP2 and VP6 (in addition to VP4 and VP7), and to non-structural proteins. Therefore, cross-protection

une concentration d'IgA sériques anti-rotavirus  $\geq$  20 U/ml dosés par ELISA) chez 85,7 % (IC à 95 % = 79,0 à 90,9) des nourrissons, un mois après la deuxième dose de vaccin.

On a évalué l'innocuité et l'immunogénicité de 3 doses de Rotarix<sup>MC</sup> chez 50 enfants sud africains infectés par le VIH<sup>(48)</sup>. Chez 21 enfants présentant une numération moyenne de lymphocytes CD4 de 2 145/ $\mu$ L (écart type = 746) dont on pouvait étudier les données, on a constaté une séroconversion chez 57,1 % (IC à 95 % = 36-61) des nourrissons, 2 mois après la troisième dose. Les données sur le taux de séroconversion après l'administration de 2 doses n'étaient pas disponibles.

## Efficacité

L'efficacité de la préparation autorisée de Rotarix<sup>MC</sup> a été évaluée dans 2 essais cliniques de phase III<sup>(49;50)</sup> menés en Amérique latine<sup>(49)</sup> et en Europe<sup>(50)</sup> sur 21 741 nourrissons (11 581 qui ont reçu Rotarix<sup>MC</sup> et 10 160 qui ont reçu un placebo). Ces données sont résumées dans les Tableaux 1, 2 et 9. L'efficacité durant la deuxième saison suivant la vaccination a été évaluée dans l'essai européen et dans un sous ensemble de nourrissons en Amérique latine (7 175 qui ont reçu Rotarix<sup>MC</sup> et 7 062 qui ont reçu un placebo)<sup>(51)</sup>. Pour ces essais, on a recruté des nourrissons en santé âgés de 6 à 13 semaines (14 semaines moins 1 jour). Deux doses de Rotarix<sup>MC</sup> ont été administrées par voie orale à partir de l'âge de 6 à 14 semaines, avec un intervalle minimum de 4 semaines entre les doses, et aucune restriction n'a été imposée en ce qui concerne l'allaitement ou l'administration d'autres vaccins homologués pour les enfants. À l'âge de 24 semaines, toutes les doses avaient été administrées.

Dans l'ensemble, l'administration de 2 doses de Rotarix<sup>MC</sup> était très efficace contre la gastro entérite à rotavirus **grave** dans les essais de phase III durant la première saison épidémique d'infection à rotavirus suivant l'immunisation, le degré d'efficacité variant entre 85 %<sup>(49)</sup> et 96 %<sup>(50)</sup>. L'effet protecteur a persisté durant la deuxième saison épidémique, l'efficacité du vaccin variant entre 79 %<sup>(51)</sup> et 86 %<sup>(50)</sup> (Tableau 1).

Bien que des études structurées de l'efficacité d'une dose unique de Rotarix<sup>MC</sup> n'aient pas été effectuées, des données sur l'efficacité ont été recueillies pour la période entre la dose 1 et la dose 2 de Rotarix<sup>MC</sup> dans l'essai européen de phase III<sup>(50)</sup>. Durant l'intervalle entre la dose 1 et la dose 2 (durée moyenne : 61 jours dans chaque groupe étudié), un nombre beaucoup plus faible de sujets dans le groupe Rotarix<sup>MC</sup> que de sujets dans le groupe placebo ont signalé une gastro entérite causée par un rotavirus de type sauvage (valeur p = 0,019). L'efficacité du vaccin contre toute forme de gastro entérite à rotavirus durant cet intervalle s'élevait à 89,8 % (IC à 95 % 8,9 99,8 %).

Rotarix<sup>MC</sup> est un vaccin monovalent qui vise à protéger contre l'infection par le rotavirus de sérotype G1P[8]. Toutefois, le génotype P[8] est présent dans la plupart des autres souches en circulation. La protection conférée par l'infection naturelle à RV n'est pas limitée aux antigènes G et P, mais est aussi associée aux protéines structurales VP2 et VP6 (en plus de VP4 et de VP7) et à des protéines non structurales. Une protection croisée contre

against infection due to non-G1 serotypes was expected and was evaluated in the Phase III clinical trials (Table 2). Although for some strains only a small number of cases were detected, some degree of cross-protection was demonstrated. The efficacy against non-G1 strains ranged from 41%-92% with pooled efficacy against severe RV diarrhea caused by non-G1 types of 88% through two rotavirus seasons<sup>(45)</sup>. Vaccine efficacy against non-G1 serotypes was statistically higher than in the placebo group for G3P[8], G4P[8], and G9P[8] serotypes but not for G2P[4] serotype. This result could be expected as G2P[4] serotype does not share the P[8] genotype. However, for the second rotavirus season and for the combined first and second seasons, statistically significant efficacy against severe disease due to G2P[4] was observed (85.5%; 95%CI 24.0-98.5). Observed cross-protection against the other serotypes persisted through the second season.

Vaccine efficacy did not decrease in breastfeeding infants. Vaccine efficacy against any RV GE and severe RV GE in the group who were breastfed up to dose one was 86% and in those infants breast fed up to dose two was 96% as compared to 91% and 96% respectively, in the group who was not breast-fed at any of the doses.

Efficacy in pre-term infants and immunocompromised infants has not been evaluated although limited available immunogenicity data suggest that neither pre-term delivery nor asymptomatic or mildly symptomatic HIV infections are likely to affect the efficacy of Rotarix<sup>TM</sup><sup>(47;48)</sup>. It should be noted that immunogenicity of Rotarix<sup>TM</sup> in HIV positive infants has only been assessed following 3 doses of vaccine.

l'infection due à des sérotypes non G1 était donc à prévoir et a été évaluée dans les essais cliniques de phase III (Tableau 2). Bien que pour certaines souches, seul un petit nombre de cas aient été détectés, un certain degré de protection croisée a été démontré. L'efficacité contre les souches non G1 variaient entre 41 % et 92 %, l'efficacité combinée contre la diarrhée à RV grave causée par des types non G1 s'établissant à 88 % durant deux saisons d'infection à rotavirus<sup>(45)</sup>. L'efficacité du vaccin contre les sérotypes non G1 était statistiquement plus grande que dans le groupe placebo dans le cas des sérotypes G3P[8], G4P[8] et G9P[8], mais non du sérotype G2P[4]. Ce résultat était prévisible car le sérotype G2P[4] ne possède pas le génotype P[8]. Cependant, durant la deuxième saison d'infection à rotavirus(RV) et la première saison et la deuxième saison combinées, l'efficacité contre la gastro entérite grave due à G2P[4] était statistiquement significative (85,5 %; IC à 95 % 24,0 98,5). La protection croisée observée contre les autres sérotypes a persisté tout au long de la deuxième saison.

L'efficacité du vaccin n'a pas diminué chez les nourrissons allaités. Le degré d'efficacité contre toute GE à RV et contre la GE à RV grave était de 86 % dans le groupe allaité jusqu'à la première dose et de 96 %, chez les nourrissons allaités jusqu'à la deuxième dose comparativement à 91 % et à 96 %, respectivement, dans le groupe qui n'avait pas été allaité jusqu'à la première ou la deuxième dose.

L'efficacité chez les bébés prématurés et les nourrissons immunodéprimés n'a pas été évaluée, bien que le peu de données existantes sur l'immunogénicité laisse penser que ni la prématurité, ni les infections à VIH asymptomatiques ou légèrement symptomatiques auraient une incidence sur l'efficacité de Rotarix<sup>MC</sup><sup>(47;48)</sup>. Il importe de noter que l'immunogénicité de Rotarix<sup>MC</sup> chez les nourrissons séropositifs pour le VIH a été évaluée uniquement après l'administration de 3 doses.

**Table 1: Summary of efficacy studies of Rotarix<sup>TM</sup>**<sup>(49;51)</sup>

	1 <sup>st</sup> Rotavirus Season		2 <sup>nd</sup> Rotavirus Season	
	Efficacy** (%)	95% CI	Efficacy*** (%)	95% CI
Any rotavirus gastroenteritis				
Latin America <sup>(49)†</sup>	NA	NA	NA	NA
Europe <sup>(50)††</sup>	87.1*	76.9 - 92.1	71.9*	61.2 - 79.8
Severe Rotavirus gastroenteritis (Vesikari score > 11)				
Latin America <sup>(49;51)</sup>	84.7*	71.7 - 92.4	79.0*	66.6 - 87.4
Europe <sup>(50)</sup>	95.8*	89.6 - 98.7	85.6*	75.8 - 91.9
Hospitalization due to rotavirus gastroenteritis				
Latin America <sup>(49)</sup>	85*	69.6 - 93.5	83.0*	73.1 - 89.7
Europe <sup>(50)</sup>	100*	81.8 - 100	92.2*	65.6 - 99.1

NA = not available

- Efficacy reported for the according-to-protocol cohort, defined as participants who completed the full 2-dose vaccination course and adhered to the protocol; reported efficacy is against any G serotype

\* Statistically significant (p<0.05)

\*\* 1<sup>st</sup> efficacy period was defined as the period 2 weeks post-dose 1 to the end of the first rotavirus epidemic season

\*\*\* 2<sup>nd</sup> efficacy period was defined as the period between the visit at the end of the first rotavirus epidemic period to the end of the second rotavirus epidemic period

† Number of infants included in efficacy analysis = 17,867 (9,009 Rotarix<sup>TM</sup> vs 8,858 placebo)

†† Number of infants included in efficacy analysis = 3,874 (2,572 Rotarix<sup>TM</sup> vs 1,302 placebo)

**Tableau 1 : Résumé des études d'efficacité de Rotarix<sup>MC</sup>(49-51)**

	1 <sup>re</sup> saison d'infection à RV		2 <sup>e</sup> saison d'infection à RV	
	Efficacité** (%)	IC à 95 %	Efficacité*** (%)	IC à 95 %
Toute gastro entérite à rotavirus Amérique latine <sup>(49)†</sup> Europe <sup>(50)††</sup>	n.d. 87,1*	n.d. 76,9 - 92,1	n.d. 71,9*	n.d. 61,2 - 79,8
Gastro entérite à rotavirus grave (Score de Vesikari > 11) Amérique latine <sup>(49;51)</sup> Europe <sup>(50)</sup>	84,7* 95,8*	71,7 - 92,4 89,6 - 98,7	79,0* 85,6*	66,6 - 87,4 75,8 - 91,9
Hospitalisation attribuable à une gastro entérite à rotavirus Amérique latine <sup>(49)</sup> Europe <sup>(50)</sup>	85* 100*	69,6 - 93,5 81,8 - 100	83,0* 92,2*	73,1 - 89,7 65,6 - 99,1

n.d. = non disponible

- Efficacité indiquée pour la cohorte selon le protocole, définie comme le groupe de participants qui ont terminé la série vaccinale complète de 2 doses et ont respecté le protocole; l'efficacité signalée s'applique à tout sérotype G

\* Statistiquement significatif ( $p < 0,05$ )

\*\* La 1<sup>re</sup> période d'efficacité a été définie comme la période de 2 semaines suivant la dose 1 jusqu'à la fin de la première saison d'épidémie d'infection à rotavirus

\*\*\* La 2<sup>e</sup> période d'efficacité a été définie comme la période s'étendant entre la consultation à la fin de la première période épidémique d'infection à rotavirus et la fin de la deuxième période épidémique d'infection à rotavirus

† Nombre de nourrissons inclus dans l'analyse d'efficacité = 17 867 (9 009 ayant reçu Rotarix<sup>MC</sup> c. 8 858 ayant un reçu un placebo)

†† Nombre de nourrissons inclus dans l'analyse d'efficacité = 3 874 (2 572 ayant reçu Rotarix<sup>MC</sup> c. 1 302 ayant reçu un placebo)

**Table 2: Summary of efficacy of Rotarix<sup>TM</sup> against G1 and non-G1 serotype rotavirus infection evaluated through two seasons of rotavirus<sup>(45;49-51)</sup>**

Type	Through One Rotavirus Season				Through Two Rotavirus Seasons			
	Rotavirus gastroenteritis of any severity		Severe rotavirus gastroenteritis		Rotavirus gastroenteritis of any severity		Severe rotavirus gastroenteritis	
G1[P8]								
Latin America	91.8*	74.1 - 98.4	90.8*	70.5 - 98.2	82.1*	64.6 - 91.9	82.7*	64.4 - 92.5
Europe	95.6*	87.9 - 98.8	96.4*	85.7 - 99.6	89.8*	82.9 - 94.2	96.4*	90.4 - 99.1
G2[P4]								
Latin America	41.0	-79.2 - 82.4	45.4	-81.5 - 85.6	38.6	<0 - 84.2	43.8	<0 - 87.9
Europe	62.0	<0 - 94.4	74.7	<0 -99.6	58.3*	10.1 - 81.0	85.5*	24.0 - 98.5
G3[P8]								
Latin America	NA	NA	87.7*	8.3 - 99.7	NA	NA	71.9	-47.7 - 97.1
Europe	89.9*	9.5 - 99.8	100*	44.8 - 100	84.8*	41.0 - 97.3	93.7*	52.8 - 99.9
G4[P8]								
Latin America	NA	NA	50.8	-844 - 99.2	NA	NA	63.1*	0.7 - 88.2
Europe	88.3*	57.5 - 97.9	100*	64.9 - 100	83.1*	55.6 - 94.5	95.4*	68.3 - 99.9
G9[P8]								
Latin America	NA	NA	90.6*	61.7 - 98.9	NA	NA	87.7*	72.9 - 95.3
Europe	75.6*	51.1 - 88.5	94.7*	77.9 - 99.4	72.9*	59.3 - 82.2	85.0*	71.7 - 92.6

Strains with [P8] genotype Latin America Europe	87.3* 88.2*	64.1 - 96.7 80.8 - 93.0	86.9* 96.5*	62.8 - 96.6 90.6 - 99.1	80.5* NA	67.9 - 88.8 NA	82.2* NA	70.0 - 90.1 NA
Pooled non G1, (G2, G3, G4, G9, G12) Latin America Europe	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	77.5* 72.9*	64.7 - 86.2 62.9 - 80.5	79.6 87.7*	67.1 - 87.9 78.9 - 93.2

\* Statistically significant (p<0.05)

NA = not available

**Tableau 2 : Résumé de l'efficacité de Rotarix<sup>MC</sup> contre l'infection à rotavirus des sérotypes G1 et non G1 évaluée au cours de deux saisons d'infection à rotavirus<sup>c(45;49-51)</sup>**

Type	Au cours d'une saison d'infection à rotavirus				Au cours de deux saisons d'infection à rotavirus			
	Gastro entérite à rotavirus de toute gravité		Gastro entérite à rotavirus grave		Gastro entérite à rotavirus de toute gravité		Gastro entérite à rotavirus grave	
G1[P8] Amérique latine Europe	91,8* 95,6*	74,1 - 98,4 87,9 - 98,8	90,8* 96,4*	70,5 - 98,2 85,7 - 99,6	82,1* 89,8*	64,6 - 91,9 82,9 - 94,2	82,7* 96,4*	64,4 - 92,5 90,4 - 99,1
G2[P4] Amérique latine Europe	41,0 62,0	-79,2 - 82,4 <0 - 94,4	45,4 74,7	-81,5 - 85,6 <0 -99,6	38,6 58,3*	<0 - 84,2 10,1 - 81,0	43,8 85,5*	<0 - 87,9 24,0 - 98,5
G3[P8] Amérique latine Europe	n.d. 89,9*	n.d. 9,5 - 99,8	87,7* 100*	8,3 - 99,7 44,8 - 100	n.d. 84,8*	n.d. 41,0 - 97,3	71,9 93,7*	-47,7 - 97,1 52,8 - 99,9
G4[P8] Amérique latine Europe	n.d. 88,3*	n.d. 57,5 - 97,9	50,8 100*	-844 - 99,2 64,9 - 100	n.d. 83,1*	n.d. 55,6 - 94,5	63,1* 95,4*	0,7 - 88,2 68,3 - 99,9
G9[P8] Amérique latine Europe	n.d. 75,6*	n.d. 51,1 - 88,5	90,6* 94,7*	61,7 - 98,9 77,9 - 99,4	n.d. 72,9*	n.d. 59,3 - 82,2	87,7* 85,0*	72,9 - 95,3 71,7 - 92,6
Souches avec génotype [P8] Amérique latine Europe	87,3* 88,2*	64,1 - 96,7 80,8 - 93,0	86,9* 96,5*	62,8 - 96,6 90,6 - 99,1	80,5* n.d.	67,9 - 88,8 n.d.	82,2* n.d.	70,0 - 90,1 n.d.
Souches regroupées non G1 (G2, G3, G4, G9, G12) Amérique latine Europe	n.d. n.d.	n.d. n.d.	n.d. n.d.	n.d. n.d.	77,5* 72,9*	64,7 - 86,2 62,9 - 80,5	79,6 87,7*	67,1 - 87,9 78,9 - 93,2

\* Statiquement significatif (p < 0,05)

n.d. = non disponible

## Effectiveness

Post-marketing studies examining the impact of introduction of Rotarix™ into routine infant immunization programs have demonstrated considerable reductions in overall burden of illness following implementation of a Rotarix™ immunization program. In Australia, among children under 15 months, the annualized rate of gastroenteritis related emergency room visits was lower in the year following introduction of a publicly funded infant rotavirus immunization program than in any of the previous 7 years<sup>(52)</sup> (75 per 1000 vs 80.6-131.0 per 1000). In Mexico, deaths due to acute diarrhea among children less than 5 years of age dropped 42% when compared to the pre-vaccination period<sup>(53)</sup>. In Belgium, the proportion of stools collected from children aged ≤ 5 years suffering from diarrhea that were positive for rotavirus fell by more than half in the year following introduction of funding for childhood vaccination with Rotarix™<sup>(54)</sup>.

## Vaccine safety and adverse events

The safety of Rotarix™ has been evaluated in 12 clinical trials<sup>(44)</sup> involving 76,918 infants (41,479 received Rotarix™, 35,439 received placebo).

### *Intussusception*

The risk of intussusception following Rotarix™ was evaluated in a large-scale safety and efficacy trial conducted in Latin America and Finland (n= 63,225; 31,673 received Rotarix™ and 31,552 received placebo)<sup>(45)</sup>. No increased risk of intussusception following receipt of Rotarix™ was observed compared to the placebo group. Thirteen cases of intussusception occurred within 31 days of either dose of vaccine (6 in the Rotarix™ group and 7 in the placebo group; RR: 0.85; 95% CI 0.30-2.42). No clustering of intussusception cases was observed within 7 or 14 days following immunization.

In all 11 other clinical trials with Rotarix™ (n= 12,220), a total of 7 cases of intussusception were reported (5 in the Rotarix™ group and 2 in the placebo group)<sup>(45)</sup>. Across all clinical trials the reported frequency of intussusception was 0.047% for Rotarix™ recipients and 0.05% for placebo recipients.

Following distribution of approximately 23 million doses of Rotarix™ worldwide, in post-marketing surveillance until Jan. 11, 2008, a total of 190 cases of intussusception (0.81/100,000 doses distributed) have been reported to GlaxoSmithKline<sup>(55)</sup>.

### *Hematochezia*

Hematochezia, defined as the occurrence of bloody stools, was not prospectively solicited in any of the Rotarix™ studies but would be expected to have been captured as an unsolicited event. Hence, a review of unsolicited reports was done in order to assess the occurrence of

## Efficacité

Les études post commercialisation permettant d'examiner l'incidence du recours à Rotarix<sup>MC</sup> dans les programmes de vaccination systématique chez le nourrisson indiquent que le fardeau global de la maladie diminue considérablement après la mise en œuvre d'un programme de vaccination par Rotarix<sup>MC</sup>. En Australie, chez les enfants de moins de 15 mois, le taux de gastro entérite annualisé nécessitant une consultation aux urgences était plus faible dans l'année suivant la mise en place d'un programme de vaccination antirotavirus subventionné par l'État chez les nourrissons que dans les 7 années précédentes, peu importe l'année<sup>(52)</sup> (75 pour 1000 vs 80,6-131,0 pour 1 000). Au Mexique, les décès causés par une diarrhée aiguë chez les enfants de moins de 5 ans ont chuté de 42 % par rapport à la période précédant la vaccination<sup>(53)</sup>. En Belgique la proportion de selles d'enfants âgés de 5 ans ou moins atteints de diarrhée ayant un résultat positif pour le rotavirus a diminué de plus de la moitié dans l'année suivant le financement d'une vaccination des enfants par Rotarix<sup>MC</sup><sup>(54)</sup>.

## Innocuité du vaccin et événements indésirables

L'innocuité de Rotarix<sup>MC</sup> a été évaluée dans 12 essais cliniques<sup>(44)</sup> portant au total sur 76 918 nourrissons (41 479 ayant reçu Rotarix<sup>MC</sup>, 35 439 ayant reçu un placebo).

### *Intussusception*

Le risque d'intussusception après l'administration de Rotarix<sup>MC</sup> a été évalué dans un essai de grande envergure sur l'innocuité et l'efficacité qui a été effectué en Amérique latine et en Finlande (n = 63 225; 31 673 ayant reçu Rotarix<sup>MC</sup> et 31 552 ayant reçu un placebo)<sup>(45)</sup>. Aucune augmentation du risque d'intussusception après la réception de Rotarix<sup>MC</sup> n'a été observée par rapport au groupe placebo. Treize cas d'intussusception ont été enregistrés dans les 31 jours suivant l'une ou l'autre dose du vaccin (6 dans le groupe Rotarix<sup>MC</sup> et 7 dans le groupe placebo; RR : 0,85; IC à 95 % 0,30 2,42). Aucune agrégation des cas d'intussusception n'a été relevée dans les 7 ou 14 jours suivant la vaccination.

Dans les 11 autres essais cliniques de Rotarix<sup>MC</sup> (n = 12 220), 7 cas d'intussusception ont été signalés au total (5 dans le groupe Rotarix<sup>MC</sup> et 2 dans le groupe placebo)<sup>(45)</sup>. Dans l'ensemble des essais cliniques, la fréquence signalée de l'intussusception était de 0,047 % pour les sujets qui avaient reçu Rotarix<sup>MC</sup> et de 0,05 % pour les sujets placebo.

Suite à la distribution mondiale d'environ 23 millions de doses de Rotarix<sup>MC</sup>, un total de 190 cas d'intussusception (0,81/100 000 doses distribuées) avait été signalé à GlaxoSmithKline dans le cadre de la surveillance post commercialisation en date du 11 janvier 2008<sup>(55)</sup>.

### *Présence de selles sanglantes*

Les cas de présence de selles sanglantes n'ont pas été recherchés de façon prospective dans aucune des études sur Rotarix<sup>MC</sup>, mais on s'attendrait à ce que ce trouble soit consigné comme un événement non sollicité. Un examen des rapports non sollicités a donc été effectué pour évaluer la survenue d'un tel problème.

hematochezia. Various terms were used for reporting adverse events related to blood in stools across studies. Using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) High Level Term (HLT) “gastrointestinal hemorrhages” data is provided below on the occurrence of this adverse event. In the Core Integrated Safety Summary, which is an internal GSK database aggregating all clinical trials of Rotarix™ and includes 36,755 Rotarix™ recipients and 34,454 placebo recipients, at least one adverse event within the MedDRA HLT “gastrointestinal hemorrhages” was reported by 19 (0.05%) vaccine recipients and 9 (0.03%) placebo recipients regardless of time-to-onset from vaccination<sup>(45)</sup>. No statistically significant difference was noted between the Rotarix™ and the placebo groups for each of the considered MedDRA HLT Preferred Terms included under “gastrointestinal hemorrhages (95% CI for relative risk included 1.0). Hematochezia, specifically, was reported in 15 (0.04%) of Rotarix™ recipients and 7 (0.02%) of placebo recipients (RR 1.13; 0.43-3.28). Of the 28 adverse events coded under the MedDRA HLT “gastrointestinal hemorrhages”, 24 cases [17 (0.046%) in vaccine recipients and 7 (0.020%) in placebo recipients] had symptom onset within the 31-day post-vaccination period. The events resolved in all cases. None of these 28 subjects were reported to have intussusception<sup>(45)</sup>.

### **Other Serious Adverse Events Following Immunization**

Serious adverse events were evaluated in 31,673 Rotarix™ recipients compared to 31,552 placebo recipients in a large Phase III trial conducted in Latin America.<sup>(49)</sup> In this trial, a total of 928 (291/10,000) serious adverse events were reported among Rotarix™ recipients and 1047 (332/10,000) serious adverse events were reported in the placebo group (RR 0.88, 95%CI 0.81- 0.96; p=0.005). The Rotarix™ rate of hospitalization was 280/10,000 in the Rotarix™ group versus 318/10,000 in the placebo group (RR 0.88; 95%CI 0.88, 95% CI 0.81-0.96; p=0.005).

In the Core Integrated Safety Summary 36,755 Rotarix™ recipients and 34,454 placebo recipients, at least 1 serious adverse event was reported in 1.7% of Rotarix™ recipients and 1.9% of placebo recipients (RR 0.9; 95% CI 0.81-1.01). The relative risks of serious adverse events due to diarrhea, gastroenteritis, and dehydration were lower among Rotarix™ recipients than placebo recipients (Table 3). Overall mortality did not differ significantly between Rotarix™ recipients and placebo recipients. During the course of the studies regardless of time-to-onset, there were 68 (0.19%) deaths following administration of Rotarix™ and 50 (0.15%) deaths following placebo administration with a relative risk of 1.31 [95% CI: 0.89; 1.93]. All reported deaths were assessed by the investigators as not related to vaccination. No statistically significant difference was noted for deaths reported to occur within the 31-day

Divers termes ont été utilisés dans les études pour déclarer les événements indésirables liés à la présence de sang dans les selles. Nous avons utilisé le terme de haut niveau (HLT) « *gastrointestinal hemorrhages* » du Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) et fournissons les données sur la survenue de cet événement indésirable ci dessous. Dans le Core Integrated Safety Summary, une base de données interne de GSK qui regroupe tous les essais cliniques de Rotarix<sup>MC</sup> et inclut 36 755 sujets ayant reçu Rotarix<sup>MC</sup> et 34 454 sujets placebo, au moins un événement indésirable inclus dans le HLT « *gastrointestinal hemorrhages* » de MedDRA a été signalé par 19 (0,05 %) vaccinés et 9 (0,03 %) sujets placebo, peu importe le délai d'apparition après la vaccination<sup>(45)</sup>. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre les groupes Rotarix<sup>MC</sup> et placebo pour chacun des termes privilégiés HLT de MedDRA examinés qui étaient inclus dans « *gastrointestinal hemorrhages* » (l'IC à 95 % pour le risque relatif incluait 1,0). La présence de selles sanglantes, plus particulièrement, a été signalée chez 15 (0,04 %) vaccinés et 7 (0,02 %) sujets placebo (RR 1,13; 0,43 3,28). Sur les 28 événements indésirables codés sous le HLT « *gastrointestinal hemorrhages* », 24 cas [17 (0,046 %) chez les vaccinés et 7 (0,020 %) dans le groupe placebo] ont commencé à éprouver des symptômes dans les 31 jours suivant la vaccination. Ces troubles sont disparus dans tous les cas. Aucun des 28 sujets n'a signalé une intussusception<sup>(45)</sup>.

### **Autres événements indésirables graves suivant l'immunisation**

La survenue d'événements indésirables graves a été comparée chez 31 673 personnes ayant reçu Rotarix<sup>MC</sup> et 31 552 sujets placebo dans un vaste essai de phase III mené en Amérique latine<sup>(49)</sup>. Dans cet essai, 928 (291/10 000) événements indésirables graves ont été recensés chez les vaccinés et 1 047 (332/10 000) dans le groupe placebo (RR 0,88, IC à 95 % 0,81 0,96; p = 0,005). Le taux d'hospitalisation s'élevait à 280/10 000 dans le groupe Rotarix<sup>MC</sup> contre 318/10 000 dans le groupe placebo (RR 0,88; IC à 95 % 0,88, IC à 95 % 0,81 0,96; p = 0,005).

Chez les 36 755 sujets ayant reçu Rotarix<sup>MC</sup> et les 34 454 sujets placebo inclus dans le Core Integrated Safety Summary, au moins 1,7 % des vaccinés et 1,9 % des sujets placebo avaient présenté au moins 1 événement indésirable grave (RR 0,9; IC à 95 % 0,81 1,01). Les risques relatifs d'événements indésirables graves associés à la diarrhée, à la gastro entérite et à la déshydratation étaient plus faibles chez les vaccinés que chez les sujets placebo (Tableau 3). Globalement, il n'y avait pas de différence significative de la mortalité entre les vaccinés et les sujets placebo. Si l'on fait abstraction du moment d'apparition, au cours de ces études on a recensé 68 (0,19 %) décès après l'administration de Rotarix<sup>MC</sup> et 50 (0,15 %) décès après l'administration d'un placebo, soit un risque relatif de 1,31 [IC à 95 % : 0,89; 1,93]. Tous les décès signalés ont été évalués par les chercheurs comme n'étant pas liés à la vaccination. Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée dans le cas des décès enregistrés dans les 31 jours



post-vaccination period and for deaths reported to occur during the entire course of studies regardless of time-to-onset.

In order to assess seizures as an adverse unsolicited event, three time periods were assessed: from dose 1 to visit 3, within 31 days after any dose, and 43 days after any dose. Using the Latin American trial, statistically significantly more events coded with the preferred term “convulsions” were reported among Rotarix™ recipients than placebo recipients between dose 1 and 30-90 days following dose 2 (16 [0.05%] versus 6 [0.02%]; p=0.03)<sup>(45)</sup>. However, no statistically significant difference in these events was observed between Rotarix™ recipients and placebo recipients in any time frame following vaccination if preferred terms encompassing all convulsion-like events were combined<sup>(45)</sup>. In the European trial, no statistically significant difference was observed between convulsion-related serious adverse events in participants who received Rotarix™ compared with the placebo group within 31 or 43 days after any dose<sup>(56)</sup>.

Selected other neurologic serious adverse events are shown in Table 3.

suitant la vaccination ni dans les décès survenus tout au long des études, peu importe le moment d'apparition.

Afin d'évaluer les crises convulsives comme événements indésirables non sollicités, nous avons examiné trois périodes : entre la 1<sup>re</sup> dose et la 3<sup>e</sup> consultation, dans les 31 jours suivant n'importe quelle dose, et 43 jours après n'importe quelle dose. Dans l'essai mené en Amérique latine, un nombre significativement plus grand d'événements codés au moyen du terme privilégié « convulsions » ont été recensés chez les sujets ayant reçu Rotarix<sup>MC</sup> que chez les sujets placebo entre la 1<sup>re</sup> dose et 30 à 90 jours suivant la 2<sup>e</sup> dose (16 [0,0 5%] contre 6 [0,02 %]; p = 0,03)<sup>(45)</sup>. Toutefois, aucune différence statistiquement significative dans ces événements n'a été observée entre les vaccinés et les sujets placebo quel que soit le délai suivant la vaccination lorsque les termes privilégiés englobant tous les événements de type convulsions étaient combinés<sup>(45)</sup>. Dans l'essai européen, aucune différence statistiquement significative dans les événements indésirables graves liés aux convulsions n'a été observée entre les participants qui avaient reçu Rotarix<sup>MC</sup> et les sujets placebo dans les 31 ou 43 jours suivant l'administration de n'importe quelle dose<sup>(56)</sup>.

Certains autres événements indésirables graves d'origine neurologique sont énumérés au tableau 3.

**Table 3: Summary of Serious Adverse Events (SAE) occurring 0-30 days following any dose**<sup>(44;58)</sup>

<i>Adverse Event</i>	<i>Rotarix™</i> <i>n=36,755</i> <i>n (%)</i>	<i>Placebo</i> <i>n=34,454</i> <i>n (%)</i>	<i>Relative Risk</i> <i>(95% CI)</i>
At least 1 SAE	627 (1.7)	659 (1.9)	0.9 (0.81 - 1.01)
Diarrhea	9 (0.02)	25 (0.07)	0.35 (0.14 - 0.78)
Gastroenteritis	72 (0.2)	111 (0.32)	0.62 (0.45 - 0.84)
Dehydration	9 (0.02)	21 (0.06)	0.43 (0.17 - 0.97)
Death	33 (0.09)	20 (0.06)	1.64 (0.92 - 3.02)
Intussusception	9 (0.02)	7(0.02)	1.23 (0.41 - 3.9)
Bronchiolitis	127 (0.35)	137 (0.4)	0.88 (0.68 - 1.13)
Pneumonia	122 (0.33)	122 (0.35)	0.99 (0.76 - 1.28)
Nervous System			
Any	17 (0.05)	24 (0.07)	0.65 (0.33 - 1.27)
Select other:			
convulsion	11 (0.03)	7 (0.02)	1.18 (0.41 - 3.67)
febrile seizure	3 (0.01)	6 (0.02)	0.3 (0.04 - 1.55)
encephalitis	3 (0.01)	0	2.99 (0.24 - 156.9)
epilepsy	1	4 (0.01)	0.19 (0.0 - 2.07)

**Tableau 3 : Résumé des événements indésirables graves (EIG) survenus 0 à 30 jours après l'administration de n'importe quelle dose<sup>(44;58)</sup>**

<i>Événement indésirable</i>	<i>Rotarix<sup>MC</sup> n = 36 755 n (%)</i>	<i>Placebo n = 34 454 n (%)</i>	<i>Risque relatif (IC à 95 %)</i>
Au moins 1 EIG	627 (1,7)	659 (1,9)	0,9 (0,81 - 1,01)
Diarrhée	9 (0,02)	25 (0,07)	0,35 (0,14 - 0,78)
Gastro-entérite	72 (0,2)	111 (0,32)	0,62 (0,45 - 0,84)
Déshydratation	9 (0,02)	21 (0,06)	0,43 (0,17 - 0,97)
Décès	33 (0,09)	20 (0,06)	1,64 (0,92 - 3,02)
Intussusception	9 (0,02)	7(0,02)	1,23 (0,41 - 3,9)
Bronchiolite	127 (0,35)	137 (0,4)	0,88 (0,68 - 1,13)
Pneumonie	122 (0,33)	122 (0,35)	0,99 (0,76 - 1,28)
Tout trouble neurologique	17 (0,05)	24 (0,07)	0,65 (0,33 - 1,27)
Autres troubles choisis :			
convulsions	11 (0,03)	7 (0,02)	1,18 (0,41 - 3,67)
crise convulsive fébrile	3 (0,01)	6 (0,02)	0,3 (0,04 - 1,55)
encéphalite	3 (0,01)	0	2,99 (0,24 - 156,9)
épilepsie	1	4 (0,01)	0,19 (0,0 - 2,07)

### ***Kawasaki Disease***

No increased risk of Kawasaki disease was observed following administration of Rotarix<sup>TM</sup> in clinical trials<sup>(44)</sup>. Overall, Kawasaki disease was reported in 17 (0.03%) of Rotarix<sup>TM</sup> recipients and 9 (0.02%) of placebo recipients (RR 1.7; 95% CI 0.7-4.4). No clustering of cases was observed in the 31 day period following a dose of vaccine and time between vaccine and onset of disease was highly variable (range 3 days to 9 months).

### ***Solicited Adverse Events Following Immunization***

The incidence of solicited adverse events of any severity including fever, cough, diarrhea, vomiting, irritability, and loss of appetite within 7 days of immunization was evaluated in the European trial using diary cards completed by parents/guardians<sup>(50)</sup>. Reported solicited adverse events did not differ between the infants who received Rotarix<sup>®</sup> and those who received placebo following the first or second vaccine dose (Table 4a and Table 4b).

### ***Maladie de Kawasaki***

Dans les essais cliniques, le risque de maladie de Kawasaki n'a pas augmenté après l'administration de Rotarix<sup>MC(44)</sup>. Dans l'ensemble, la maladie de Kawasaki a été signalée chez 17 (0,03 %) des vaccinés et 9 (0,02 %) des sujets placebo (RR 1,7; IC à 95 % 0,7 4,4). Aucune agrégation des cas n'a été observée durant la période de 31 jours suivant l'administration d'une dose du vaccin, et l'intervalle entre la vaccination et l'apparition de la maladie variait grandement (de 3 jours à 9 mois).

### ***Événements indésirables après la vaccination sollicités***

L'incidence des événements indésirables sollicités de toute gravité, incluant la fièvre, la toux, la diarrhée, les vomissements, l'irritabilité et la perte d'appétit, dans les 7 jours suivant l'immunisation, a été évaluée dans l'essai européen à l'aide de relevés quotidiens tenus par les parents/tuteurs<sup>(50)</sup>. Les événements indésirables sollicités qui ont été signalés ne différaient pas chez les nourrissons qui avaient reçu Rotarix<sup>MC</sup> et ceux qui avaient reçu un placebo après la première ou la deuxième dose (tableau 4a et tableau 4b).

**Table 4a.** Percentage of subjects with solicited general symptoms assessed as causally related to immunization, data from day 0 to day 7 post first dose Rotarix™ or Placebo<sup>(45)</sup>.

**Tableau 4a.** Pourcentage de sujets présentant des symptômes généraux sollicités qui ont été évalués comme étant attribuables à la vaccination, données pour la période s'étendant du jour 0 au jour 7 après la première dose de Rotarix<sup>MC</sup> ou de placebo<sup>(45)</sup>

Symptom	Rotarix™ (N = 914)			Placebo (N = 490)		
	N	%	95% CI	n	%	95% CI
Diarrhea	18	2.0	1.2 - 3.1	7	1.4	0.6 - 2.9
Vomiting	44	4.8	3.5 - 6.4	24	4.9	3.2 - 7.2
Fever	133	14.6	12.3 - 17.0	67	13.7	10.8 - 17.0
Loss of appetite	126	13.8	11.6 - 16.2	71	14.5	11.5 - 17.9
Irritability, fussiness	299	32.7	29.7 - 35.9	171	34.9	30.7 - 39.3
Cough/runny nose	58	6.3	4.9 - 8.1	29	5.9	4.0 - 8.4

Symptôme	Rotarix <sup>MC</sup> (N = 914)			Placebo (N = 490)		
	N	%	IC à 95 %	n	%	IC à 95 %
Diarrhée	18	2,0	1,3 - 3,1	7	1,4	0,6 - 2,9
Vomissements	44	4,8	3,5 - 6,4	24	4,9	3,2 - 7,2
Fièvre	133	14,6	12,3 - 17,0	67	13,7	10,8 - 17,0
Perte d'appétit	126	13,8	11,6 - 16,2	71	14,5	11,5 - 17,9
Irritabilité, agitation	299	32,7	29,7 - 35,9	171	34,9	30,7 - 39,3
Toux/écoulement nasal	58	6,3	4,9 - 8,1	29	5,9	4,0 - 8,4

**Table 4b.** Percentage of subjects with solicited symptoms assessed as causally related to immunization, data from day 0 to day 7 post second dose Rotarix™ or Placebo<sup>(45)</sup>.

**Tableau 4b.** Pourcentage de sujets présentant des symptômes sollicités qui ont été évalués comme étant attribuables à la vaccination, données pour la période s'étendant du jour 0 au jour 7 après la seconde dose de Rotarix<sup>MC</sup> ou de placebo<sup>(45)</sup>

Symptom	Rotarix™ (N = 905)			Placebo (N = 486)		
	N	%	95% CI	n	%	95% CI
Diarrhea	6	0.7	0.2 - 1.4	8	1.6	0.7 - 3.2
Vomiting	18	2.0	1.2 - 3.1	23	4.7	3.0 - 7.0
Fever	164	18.1	15.7 - 20.8	95	19.5	16.1 - 23.4
Loss of appetite	118	13.0	10.9 - 15.4	57	11.7	9.0 - 14.9
Irritability, fussiness	238	26.3	23.5 - 29.3	123	25.3	21.5 - 29.4
Cough/runny nose	53	5.9	4.4 - 7.6	34	7.0	4.9 - 9.6

Symptôme	Rotarix <sup>MC</sup> (N = 905)			Placebo (N = 486)		
	N	%	IC à 95 %	n	%	IC à 95 %
Diarrhée	6	0,7	0,2 - 1,4	8	1,6	0,7 - 3,2
Vomissements	18	2,0	1,2 - 3,1	23	4,7	3,0 - 7,0
Fièvre	164	18,1	15,7 - 20,8	95	19,5	16,1 - 23,4
Perte d'appétit	118	13,0	10,9 - 15,4	57	11,7	9,0 - 14,9
Irritabilité, agitation	238	26,3	23,5 - 29,3	123	25,3	21,5 - 29,4
Toux/écoulement nasal	53	5,9	4,4 - 7,6	34	7,0	4,9 - 9,6

### Safety in Preterm Infants

The safety of Rotarix<sup>TM</sup> was evaluated in 1009 preterm infants (198 were 27-30 weeks gestational age and 801 were 31-36 weeks gestational age)<sup>(47)</sup>. No difference in the rates of serious adverse events was observed between infants who received Rotarix<sup>TM</sup> and those who received placebo (5.1% vs 6.8%). Rates of solicited and unsolicited symptoms were comparable between the two groups. No cases of intussusception were reported.

### Safety in HIV Infected Infants

The safety of Rotarix<sup>TM</sup> was evaluated in 100 South African infants (50 received Rotarix<sup>TM</sup> and 50 received placebo)<sup>(48)</sup>. Incidence of serious adverse events and solicited and unsolicited adverse events did not differ between the groups.

On May 7, 2010 Health Canada issued an advisory indicating ongoing review of information regarding the presence of porcine circovirus. We are currently reviewing new information regarding the presence of porcine circovirus (PCV-1 and PCV-2) DNA in rotavirus vaccine. While porcine circovirus is considered a contaminant in these vaccines, it is not known to cause illness in humans. Health Canada stated that there is no evidence that the presence of PCV-1 or PCV2 in rotavirus vaccines poses a safety risk to patients and highlighted the fact that rotavirus vaccines have a strong safety record both in clinical trials and in clinical experience with millions of patients<sup>(26)</sup>.

### Viral shedding and transmission

Following administration of Rotarix<sup>TM</sup>, viral antigen shedding in the stool was detected by ELISA in 50% - 80% of infants on day 7 following the first vaccine dose, and 4% - 18% of infants on day 7 following the second dose<sup>(56)</sup>. When ELISA- positive stools were tested for the presence of live vaccine virus, 17% of vaccinees had live rotavirus detectable in stool at day 7 following the first dose. All observed shedding in vaccinees was asymptomatic.

### Innocuité chez les nourrissons prématurés

L'innocuité de Rotarix<sup>MC</sup> a été évaluée chez 1 009 nourrissons prématurés (198 avaient un âge gestationnel de 27-30 semaines et 801 avaient un âge gestationnel de 31-36 semaines)<sup>(47)</sup>. On n'a relevé aucune différence dans les taux d'événements indésirables graves entre les nourrissons ayant reçu Rotarix<sup>MC</sup> et ceux ayant reçu le placebo (5,1 % vs 6,8 %). Les taux de symptômes sollicités et non sollicités étaient comparables entre les deux groupes. Aucun cas d'intussusception n'a été signalé.

### Innocuité chez les nourrissons infectés par le VIH

On a examiné l'innocuité de Rotarix<sup>MC</sup> chez 100 nourrissons sud africains (50 avaient reçu Rotarix<sup>MC</sup> et 50, le placebo)<sup>(48)</sup>. La fréquence des événements indésirables graves et des événements indésirables sollicités et non sollicités était la même dans les deux groupes.

Le 7 mai 2010, Santé Canada a émis un avis sur une évaluation en cours de réalisation des données concernant la présence de circovirus porcin. Nous sommes présentement à examiner de nouvelles données concernant la présence d'ADN de circovirus porcin (PCV 1 et PCV 2) dans les vaccins antirotavirus. Bien que l'on considère que ces vaccins sont contaminés par le circovirus porcin, il ne semble pas que ce dernier cause une maladie chez l'humain. Selon Santé Canada, rien n'indique que la présence de PCV 1 ou de PCV 2 dans les vaccins antirotavirus pose un risque pour la sécurité des patients et souligne que le profil d'innocuité des vaccins antirotavirus était excellent lors des essais cliniques et l'est demeuré après une utilisation clinique auprès de millions de patients<sup>(26)</sup>.

### Excrétion et transmission du virus

Après l'administration de Rotarix<sup>MC</sup>, de 50 % à 80 % des nourrissons ont excrété des antigènes viraux dans leurs selles (détection par la méthode ELISA) le 7<sup>e</sup> jour suivant la première dose du vaccin, et de 4 % à 18 % des nourrissons le 7<sup>e</sup> jour suivant la deuxième dose<sup>(56)</sup>. Lorsque la présence du virus vaccinal vivant a été recherchée dans les selles positives à l'ELISA, le rotavirus vivant était détectable dans les selles de 17 % des vaccinés le 7<sup>e</sup> jour suivant la première dose. L'excrétion du virus chez les vaccinés était dans tous les cas asymptomatique.

Trials evaluating the potential for transmission of vaccine virus from vaccines to their contacts are currently underway.

### **Concomitant administration of other childhood vaccines<sup>(45)</sup>**

Rotarix™ may be administered concomitantly with all routinely recommended infant vaccines. The impact of concomitant administration of Rotarix™ with DTPa-HBV-IPV/Hib, DTPa, DTaP-IPV, Hib, DTPw-HBV, HBV, pneumococcal conjugate vaccine, meningococcal serogroup C conjugate vaccine, and IPV have been evaluated and the immune responses and safety profile have been shown to be unaffected by concomitant administration. Concomitant administration of Rotarix™ and OPV may result in reduced immune response to Rotarix™. Thus, OPV should be given at least 2 weeks apart from Rotarix™.

### **Interchangeability**

There are no data on safety, immunogenicity, or efficacy when Rotarix™ is administered as the first dose and RotaTeq® vaccine is used as the second dose or vice versa. Whenever possible, the rotavirus vaccine series should be completed with the same product. However, in the event that the product used for a previous dose(s) is not known, the series should be completed with the available product. If any dose in the series was RotaTeq®, a total of 3 doses of vaccine should be administered.

### **Dosage and Schedule**

Rotarix™ is given as 2 separate 1.5 ml oral doses. Rotarix™ should never be injected.

The first dose of Rotarix™ should be given between 6 weeks (6 weeks plus 0 days) and 15 weeks (14 weeks plus 6 days of age). There should be an interval of at least 4 weeks between the first and second dose. All doses should be completed by the age of 32 weeks (8 months plus 0 days).

In the absence of data regarding administration of Rotarix™ in the home setting and given concerns about maintenance of the cold chain, the committee recommends that all doses be given in a clinic/office setting under the direction of a healthcare provider.

### ***Interrupted Schedules***

If for any reason an incomplete dose is administered (e.g., infant spits or regurgitates the vaccine), no replacement dose should be administered.

For infants in whom the first dose of Rotarix™ vaccine is inadvertently administered off label at age >15 weeks, the rest of the Rotarix™ vaccination series should be completed with a minimum of 4 weeks between each dose.

Des essais évaluant le risque de transmission du virus vaccinal des vaccinés à leurs contacts sont présentement en cours.

### **Administration simultanée d'autres vaccins destinés aux enfants<sup>(45)</sup>**

Rotarix<sup>MC</sup> peut être administré en même temps que tous les vaccins généralement recommandés pour les nourrissons. Après évaluation de l'impact de l'administration de Rotarix<sup>MC</sup> au même moment que le DCaT-VHB-VPI/Hib, le DCaT, le DCaT VPI, le Hib, le DCT VHB, le VHB, le vaccin antipneumococcique conjugué, le vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C et le VPI, il a été établi que la réponse immunitaire et le profil d'innocuité ne variaient pas avec l'administration simultanée d'autres vaccins. L'administration de Rotarix<sup>MC</sup> au même moment que le vaccin antipoliomyélite oral peut entraîner une réponse immunitaire plus faible envers Rotarix<sup>MC</sup>. Par conséquent, le vaccin antipoliomyélite devrait être administré à au moins 2 semaines d'intervalle.

### **Interchangeabilité**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité, l'immunogénicité ou l'efficacité de Rotarix<sup>MC</sup> lorsqu'il est utilisé pour la première dose et RotaTeq® pour la seconde dose ou vice versa. Dans la mesure du possible, on devrait avoir recours au même produit pour toute la série vaccinale contre le rotavirus. Si on ignore l'identité du produit utilisé pour une dose précédente, on devrait compléter la série en utilisant le produit disponible. Si la série comprend au moins une dose de RotaTeq®, 3 doses en tout du vaccin devraient être administrées.

### **Posologie et calendrier**

Rotarix<sup>MC</sup> est administré en 2 doses orales séparées de 1.5 ml. Ce vaccin ne devrait jamais être injecté.

La première dose de Rotarix<sup>MC</sup> devrait être administrée entre l'âge de 6 semaines (6 semaines et 0 jour) et de 15 semaines (14 semaines et 6 jours). Il devrait y avoir un intervalle d'au moins 4 semaines entre la première et la seconde dose. Toutes les doses devraient déjà avoir été reçues à l'âge de 32 semaines (8 mois plus 0 jour).

En l'absence de données concernant l'administration de Rotarix<sup>MC</sup> dans un milieu familial et compte tenu des problèmes concernant le maintien de la chaîne du froid, le Comité recommande que toutes les doses soient administrées dans une clinique/cabinet sous la direction d'un dispensateur de soins.

### ***Interruption du calendrier vaccinal***

Si pour une raison ou une autre, une dose incomplète est donnée (p. ex. le nourrisson crache ou régurgite le vaccin), l'administration d'une dose de remplacement n'est pas recommandée.

Si un nourrisson devait par mégarde recevoir la première dose de Rotarix<sup>MC</sup> à un âge de > 15 semaines, contrairement aux directives figurant sur l'étiquette, les doses subséquentes du vaccin devraient être données à un intervalle minimum de 4 semaines entre chaque

All doses should be administered by 8 months plus 0 days of age.

### ***Previous RV infection***

Infants who have had rotavirus gastroenteritis before receiving the full course of vaccinations should still initiate or complete the 2-dose schedule because the initial infection frequently provides only partial immunity<sup>(59)</sup>.

### ***Breastfeeding***

The efficacy of Rotarix™ is similar among infants who are breastfed and those who are not<sup>(50)</sup>; therefore, infants who are being breastfed can receive Rotarix™.

### ***Intercurrent illness***

Like other vaccines, Rotarix™ can be administered to infants with transient mild illnesses, and to those with or without fever<sup>(59)</sup>. See “Precautions” below for guidance on vaccine administration to infants with acute gastroenteritis.

### ***Premature infants (< 37 weeks gestation)***

Available data in 1009 preterm infants demonstrates that Rotarix™ is safe and induces similar immune response to that achieved in full term infants<sup>(47)</sup>. Because premature infants have lower levels of maternal antibodies against rotavirus, they may theoretically be at increased risk of both severe naturally occurring rotavirus gastroenteritis and of adverse reactions to the rotavirus vaccine. A Washington State study found that premature infants have an increased risk for hospitalization from gastroenteritis, including viral gastroenteritis<sup>(60)</sup>. In a Toronto study, a history of prematurity was found in 13% of children admitted with RV in the first year of life which was higher than the regional rate of prematurity of 7%, suggesting the possibility of more severe disease in this group<sup>(61)</sup>.

Based upon available data, and because of the susceptibility of this population, NACI feels the potential benefit of vaccination of premature infants outweighs the potential risk. Infants who are between 6 weeks and 8 months plus 0 days of chronological age, are healthy and are not hospitalized can receive Rotarix™.

### ***Exposure of immunocompromised persons or pregnant women to vaccinated infants***

Following administration of Rotarix™, viral antigen shedding in the stool may be detected in up to 80% of vaccinees with peak shedding observed at 7 days post dose 1. Live rotavirus vaccine is detectable in the stool of 17% of vaccinees at day 7 following the first dose.

dose. Toutes les doses devraient avoir été administrées lorsque l'enfant atteint l'âge de 8 mois plus 0 jour.

### ***Infection à RV antérieure***

Dans le cas des nourrissons qui ont souffert d'une gastro entérite à rotavirus avant d'avoir reçu toute la série vaccinale, il faut tout entreprendre ou compléter la série de 2 doses, car l'infection initiale ne confère souvent qu'une immunité partielle<sup>(59)</sup>.

### ***Allaitement***

L'efficacité de Rotarix<sup>MC</sup> est similaire chez les nourrissons qui sont allaités et ceux qui ne le sont pas<sup>(50)</sup> les nourrissons allaités peuvent donc recevoir Rotarix<sup>MC</sup>.

### ***Maladies intercurrentes***

Comme d'autres vaccins, Rotarix<sup>MC</sup> peut être administré aux nourrissons atteints d'une affection transitoire bénigne, de même qu'à ceux qui présentent une fièvre ou non<sup>(59)</sup>. Consulter la section « **Précautions** » ci dessous afin de connaître les directives concernant la vaccination des nourrissons qui présentent une gastro entérite aiguë.

### ***Nourrissons prématurés (âge gestationnel de < 37 semaines)***

Les données dont on dispose sur 1 009 nourrissons prématurés montrent que Rotarix<sup>MC</sup> est sûr et induit une réponse immunitaire semblable à celle des nourrissons nés à terme<sup>(47)</sup>. Comme les bébés prématurés possèdent des titres plus faibles d'anticorps maternels contre le rotavirus, ils peuvent théoriquement courir un plus grand risque de gastro entérite grave due à un rotavirus naturel et de présenter des réactions indésirables au vaccin antirotavirus. Une étude effectuée dans l'État de Washington a indiqué que les nourrissons prématurés courent un plus grand risque d'être hospitalisés pour une gastro entérite, y compris pour une gastro entérite virale<sup>(60)</sup>. Dans une étude menée à Toronto, des antécédents de prématurité ont été relevés chez 13 % des enfants admis pour une infection à RV au cours de leur première année de vie, soit un taux plus élevé que le taux régional de prématurité de 7 %, ce qui évoque la possibilité que la maladie soit plus grave dans ce groupe<sup>(61)</sup>.

D'après les données disponibles et à cause de la susceptibilité de cette population, le CCNI estime que l'avantage potentiel de la vaccination des bébés prématurés l'emporte sur le risque potentiel. Les nourrissons âgés de 6 semaines à 8 mois plus 0 jour (âge chronologique) qui sont en bonne santé et ne sont pas hospitalisés peuvent recevoir Rotarix<sup>MC</sup>.

### ***Exposition des personnes immunodéprimées ou des femmes enceintes à des nourrissons vaccinés***

Jusqu'à 80 % des vaccinés peuvent excréter des antigènes viraux dans leurs selles après l'administration de Rotarix<sup>MC</sup>, l'excrétion étant maximale 7 jours après la première dose. Le vaccin à rotavirus vivant peut être détecté dans les selles de 17 % des vaccinés 7 jours après la première dose.

Data on the potential for horizontal transmission of vaccine virus has not been published. A study on 100 twin pairs has been completed, but has yet to be published<sup>(62)</sup>. However, the benefit of protecting immunocompromised household contacts from naturally occurring RV by immunizing infants is believed, by many experts, to outweigh the theoretical risk of transmitting vaccine virus<sup>(42)</sup>. Thus, infants living in households with persons who have or are suspected to have immunosuppressive conditions or who are receiving immunosuppressive medications can be vaccinated. To minimize the risk of transmission of vaccine virus, careful handwashing should be used after contact with the vaccinated infant, especially after handling feces (i.e., after changing a diaper), and before food preparation and direct contact with the immunocompromised person.

Infants living in households with pregnant women can be vaccinated. Because most women of childbearing age have pre-existing immunity to rotavirus through natural exposure, the risk of infection and disease from vaccine virus is low. Additionally, rotavirus infection during pregnancy is not known to pose a risk to the fetus.

### **Contraindications**

Infants who have a history of anaphylactic reaction to any component of the vaccine or its container should not be vaccinated. Should an infant develop an anaphylactic reaction after receiving one dose of vaccine, further doses should not be given and the child should be referred to an allergist. The Rotarix™ oral applicator contains latex rubber therefore infants with anaphylactic allergy to latex should not receive Rotarix™.

*History of intussusception:* No association between Rotarix™ and intussusception has been demonstrated in large-scale safety trials or in post-marketing surveillance. However, because of the previously documented association of Rotashield™ (Wyeth-Lederle) with increased rates of intussusception, incomplete understanding of the pathogenic mechanisms underlying this increased risk, and the possibility that infants with a history of intussusception are at increased risk of subsequent episodes, infants with a history of intussusception should not be given Rotarix™. This recommendation may change as further safety data becomes available.

*Immunocompromised Infants:* While available data of 50 South African children with asymptomatic or minimally symptomatic HIV infection who received 3 doses of Rotarix™ suggest that Rotarix™ is safe and immunogenic in this population, data in other immunocompromised populations is not available. Based on the theoretical risk of live attenuated viral vaccines in immunocompromised infants, and very minimal data in this population, infants with suspected or known immunocompromising conditions should

Aucune donnée sur le risque de transmission horizontale du virus vaccinal n'a été publiée. Une étude portant sur 100 paires de jumeaux a été effectuée, mais n'a pas encore été publiée<sup>(62)</sup>. Toutefois, de nombreux experts sont d'avis que les avantages découlant de la protection des contacts familiaux immunodéprimés contre une infection à rotavirus naturelle au moyen de la vaccination des nourrissons l'emportent sur le risque théorique de transmission du virus vaccinal<sup>(42)</sup>. Les nourrissons vivant avec des personnes qui sont ou que l'on soupçonne d'être immunodéprimés ou qui prennent des médicaments immunosuppresseurs peuvent donc être vaccinés. Afin de réduire au minimum le risque de transmission du virus vaccinal, il faut se laver soigneusement les mains après un contact avec le nourrisson vacciné, en particulier après un contact avec ses selles (p. ex. après avoir changé une couche) ainsi qu'avant la préparation d'aliments et avant tout contact direct avec la personne immunodéprimée.

Les nourrissons vivant avec une femme enceinte peuvent être vaccinés. En tenant compte que la plupart des femmes en âge de procréer sont déjà immunisées contre le rotavirus à la suite d'une exposition naturelle antérieure, le risque d'infection et de maladies associées au virus vaccinal est faible. En outre, l'infection à rotavirus pendant la grossesse ne présente aucun risque connu pour le fœtus.

### **Contre indications**

Les nourrissons qui ont des antécédents de réaction anaphylactique à un des composants du vaccin ou à son contenant ne devraient pas être immunisés. Si un nourrisson présente une réaction anaphylactique après avoir reçu une dose du vaccin, les doses subséquentes ne devraient pas être administrées et l'enfant devrait être adressé à un allergologue. Comme l'applicateur oral de Rotarix<sup>MC</sup> contient du caoutchouc latex, les nourrissons qui sont allergiques au latex ne devraient pas recevoir ce vaccin.

*Antécédents d'intussusception :* Aucune association entre Rotarix<sup>MC</sup> et l'intussusception n'a été démontrée dans le cadre d'essais d'innocuité à grande échelle ou de la surveillance post commercialisation. Cependant, puisqu'une association a été observée précédemment entre Rotashield<sup>MD</sup> et des taux accrus d'intussusception, puisqu'on comprend mal les mécanismes pathogènes à la base de cette augmentation du risque et qu'il est possible que les nourrissons ayant des antécédents d'intussusception courent un plus grand risque d'épisodes subséquents, les nourrissons présentant des antécédents d'intussusception ne devraient pas recevoir Rotarix<sup>MC</sup>. Cette recommandation pourra être modifiée lorsqu'on disposera de plus de données sur l'innocuité.

*Sujets immunodéprimés :* Les données recueillies auprès de 50 enfants sud africains présentant une infection à VIH asymptomatique ou légèrement symptomatique ayant reçu 3 doses de Rotarix<sup>MC</sup> indiquent que Rotarix<sup>MC</sup> est sûr et immunogène dans cette population; cependant, on ne dispose pas de données sur d'autres populations immunodéprimées. Compte tenu du risque théorique posé par l'administration d'un vaccin antiviral vivant atténué à des nourrissons immunodéprimés et de la très faible quantité de données disponibles chez cette population, les nourrissons ayant une affection soupçonnée ou connue entraînant

not receive RotaTeq® or Rotarix™ without consultation with a physician specialist or expert in these conditions.

## Precautions

*Acute gastroenteritis:* The immunogenicity and efficacy of Rotarix™ has not been studied in infants with concurrent gastroenteritis. However, in these infants, as is the case with oral polio vaccine, immunogenicity and effectiveness of the vaccine may theoretically be reduced<sup>(63)</sup>. Therefore, in infants with moderate-to-severe gastroenteritis, rotavirus vaccine should be deferred until the condition improves unless deferral will result in scheduling of the first dose > 14 weeks plus 6 days of age. Infants with mild gastroenteritis can be vaccinated.

*Pre-existing chronic gastrointestinal conditions:* The safety and efficacy of Rotarix™ has not been established in children with pre-existing chronic gastrointestinal conditions. However, infants with chronic gastrointestinal disease who are not receiving immunosuppressive therapy are likely to benefit from rotavirus vaccination and therefore can be vaccinated.

## Recommendations for use of rotavirus vaccines

These recommendations replace the recommendations in the November 2008 statement<sup>(1)</sup>. NACI recommends the use of the rotavirus vaccines RotaTeq® or Rotarix™ for:

- 1. Healthy infants: Rotavirus vaccines are recommended for infants starting at 6 weeks ( 6 weeks and 0 days) and up to 15 weeks (14 weeks plus 6 days). (Recommendation – Grade A – good evidence to recommend immunization)**

Vaccination may be provided with either pentavalent human-bovine reassortant vaccine (RotaTeq®) or with monovalent human rotavirus vaccine (Rotarix™). Vaccination should not be initiated in infants aged 15 weeks and 0 days or older as the safety of providing the first dose of rotavirus vaccine in older infants is not known. The minimum interval between doses of rotavirus vaccine is 4 weeks. All doses of rotavirus vaccine should be administered by age 8 months, 0 days. (Table 5)

Canadian epidemiology suggests that there is a high prevalence of rotavirus gastroenteritis among children less than 5 years of age. Many of these children require visits to their primary care provider and some require hospitalization. Death in Canada due to rotavirus gastroenteritis is fortunately a rare event. Neither currently authorized product has been associated with an increased risk of intussusception, although ongoing monitoring will continue to play an essential role in our immunization programs.

une immunodéficience ne devraient recevoir ni RotaTeq® ni Rotarix<sup>MC</sup> sans qu'un médecin spécialiste de ces affections ait été consulté.

## Précautions

*Gastro entérite aiguë :* L'immunogénicité et l'efficacité de Rotarix<sup>MC</sup> n'ont pas été étudiées chez les nourrissons souffrant d'une gastro entérite concomitante. Chez ces nourrissons, cependant, comme c'est le cas pour le vaccin oral contre la polio, l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin peuvent en théorie être plus faibles<sup>(63)</sup>. On devrait donc retarder l'administration du vaccin antirotavirus chez les nourrissons qui présentent une gastro entérite modérée à grave jusqu'à ce que leur état s'améliore, à moins que ce délai ne fasse en sorte que la première dose soit administrée à l'âge de > 14 semaines plus 6 jours. Les nourrissons qui souffrent d'une gastro entérite bénigne peuvent être vaccinés.

*Affections gastro intestinales chroniques préexistantes :* L'innocuité et l'efficacité de Rotarix<sup>MC</sup> n'ont pas été établies chez les enfants qui présentent des affections gastro intestinales chroniques préexistantes. Il est toutefois probable que le vaccin antirotavirus soit bénéfique pour les nourrissons atteints d'une maladie gastro intestinale chronique qui ne reçoivent pas de traitement immunosuppresseur; par conséquent ceux-ci peuvent être vaccinés.

## Usage recommandé des vaccins antirotavirus

Les présentes recommandations remplacent celles publiées dans la déclaration de novembre 2008<sup>(1)</sup>. Le CCNI recommande l'administration des vaccins antirotavirus RotaTeq® ou Rotarix<sup>MC</sup> aux sujets suivants :

- 1. Nourrissons en santé : Le vaccin antirotavirus est recommandé pour les nourrissons âgés de 6 semaines (6 semaines et 0 jour) à 15 semaines (14 semaines et 6 jours). (Recommandation – Catégorie A – données probantes suffisantes pour recommander l'immunisation)**

On peut utiliser soit le vaccin pentavalent à souches réassorties de virus humain-bovin (RotaTeq®) ou le vaccin monovalent à rotavirus humain (Rotarix<sup>MC</sup>). On ne devrait pas commencer la vaccination chez les nourrissons âgés de 15 semaines et 0 jour ou plus, car on ne sait pas s'il est sûr d'administrer la première dose du vaccin antirotavirus chez les nourrissons plus vieux. L'intervalle minimal entre les doses est de 4 semaines. Toutes les doses du vaccin antirotavirus devraient avoir été administrées avant l'âge de 8 mois, 0 jour (Tableau 5).

L'épidémiologie de la gastro entérite à rotavirus au Canada donne à penser que les taux de prévalence sont élevés chez les enfants de moins de 5 ans. Bon nombre de ces enfants doivent consulter leur dispensateur de soins primaires et certains d'entre eux doivent être hospitalisés. Heureusement, il est rare au Canada qu'une gastro entérite à rotavirus ne se solde par un décès. Même si aucun des deux produits actuellement autorisés n'a été associé à une augmentation du risque d'intussusception, la surveillance continue demeurera un élément essentiel de nos programmes d'immunisation.



Insufficient data about strain distribution of RV in Canada and geographical and seasonal trends in distribution make prediction of the absolute impact of a universal RV vaccine program difficult. Preliminary effectiveness data in the US after the introduction of RotaTeq® suggest that vaccine effectiveness in vaccinated infants is similar to vaccine efficacy reported in clinical trials and that, in addition, a significant indirect protection of unimmunized persons may be observed even with relatively low coverage rates. Prospective surveillance data from IMPACT will soon be available to provide better RV epidemiologic data regarding burden of illness and rotavirus strain distribution in Canada.

The decision to include rotavirus vaccine(s) in universal, publicly-funded Provincial and Territorial programs will depend upon multiple factors such as detailed cost-benefit evaluation and assessment of other elements of the Erikson and DeWals analytic framework for immunization programs in Canada<sup>(64)</sup>.

Based on World Health Organization review of the evidence, Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) recommends the inclusion of rotavirus vaccination of infants into all national immunization programs. In countries where diarrheal deaths account for >10% of mortality among children aged <5 years, the introduction of the vaccine is strongly recommended<sup>(65)</sup>.

- 2. Preterm infants: Infants who are between 6 weeks and 8 months plus 0 days of chronological age who are healthy and not hospitalized, can receive RotaTeq® or Rotarix™. The first dose should be given between 6 weeks and 14 weeks plus 6 days. (Recommendation – Grade A – good evidence to recommend immunization)**

Available data in 1009 preterm infants demonstrates that Rotarix™ is safe and induces similar immune response to that achieved in full term infants<sup>(47)</sup>. A study of RotaTeq® indicated that the live attenuated vaccine was safe and effective in children of this gestational age<sup>(1)</sup>. Based upon available, data, NACI feels the potential benefit of vaccination of premature infants outweighs the potential risk. Infants who are between 6 weeks and 14 weeks plus 6 days of chronological age who are healthy and not hospitalized, can begin a series of either RotaTeq® or Rotarix™. The minimum interval between doses of rotavirus vaccine is 4 weeks. All doses of rotavirus vaccine should be administered by age 8 months, 0 days based on chronological age (**Recommendation – Grade A – good evidence to recommend immunization**)

En raison du manque de données sur la distribution des souches de RV au Canada et des tendances géographiques et saisonnières, il est difficile de prédire l'impact absolu d'un programme universel de vaccination contre le RV. Selon des données préliminaires recueillies aux É. U. après l'introduction de Rota Teq®, l'efficacité du vaccin chez les nourrissons immunisés est similaire à celle signalée dans les essais cliniques, et une protection indirecte notable peut être observée chez les personnes non immunisées même lorsque les taux de couverture vaccinale sont relativement faibles. Nous disposerons bientôt des données de surveillance prospective du programme IMPACT, qui brosseront un tableau épidémiologique plus complet du fardeau de la maladie et de la distribution des souches de rotavirus au Canada.

La décision d'inclure un ou des vaccins antirotavirus dans les programmes provinciaux et territoriaux de vaccination universelle subventionnés par l'État dépendra de plusieurs facteurs, notamment des résultats de l'évaluation détaillée coûts avantages et de l'évaluation d'autres éléments du cadre analytique d'Erikson et DeWals pour les programmes d'immunisation au Canada<sup>(64)</sup>.

Fondé sur le survol de données effectué par l'Organisation mondiale de la Santé, le Groupe consultatif stratégique d'experts de la vaccination (SAGE) recommande l'inclusion de la vaccination des nourrissons contre le rotavirus dans tous les programmes nationaux de vaccination. Dans les pays où > 10 % des décès chez les enfants de < 5 ans sont causés par la diarrhée, l'introduction du vaccin est fortement recommandée<sup>(65)</sup>.

- 2. Nourrissons prématurés : Les nourrissons qui sont âgés entre 6 semaines et 8 mois plus 0 jour d'âge chronologique et qui sont en santé et non hospitalisés peuvent recevoir RotaTeq® ou Rotarix™. La première dose devrait être administrée entre 6 semaines et 14 semaines et 6 jours. (Recommandation – Catégorie A – données probantes suffisantes pour recommander l'immunisation)**

Des données recueillies chez 1 009 nourrissons prématurés démontrent que Rotarix™ est sûr chez les prématurés et induit une réponse immunitaire semblable à celle des nourrissons nés à terme<sup>(48)</sup>. Une étude portant sur RotaTeq® a révélé que le vaccin à virus vivant atténué était sûr et efficace chez les enfants de cet âge gestationnel<sup>(1)</sup>. Selon les données disponibles, le CCNI estime que l'avantage potentiel de la vaccination des nourrissons prématurés l'emporte sur le risque potentiel. Les nourrissons âgés de 6 semaines à 14 semaines et 6 jours (âge chronologique) qui sont en santé et ne sont pas hospitalisés peuvent entreprendre la série soit de RotaTeq® ou de Rotarix™. L'intervalle minimal entre les doses du vaccin antirotavirus est de 4 semaines. Toutes les doses du vaccin devraient être administrées avant l'âge de 8 mois, 0 jour (âge chronologique) (Recommandation de catégorie A – données probantes suffisantes pour recommander l'immunisation)

3. **Immunocompromised Infants:** Based on the theoretical risk of live attenuated viral vaccines in immunocompromised infants, and very minimal data in this population, NACI recommends that infants with suspected or known immunocompromising conditions should not receive RotaTeq® or Rotarix™ without consultation with a physician specialist or expert in these conditions. (Recommendation – Grade E – Good evidence to recommend against immunization)

4. **Infants with a history of intussusception:** NACI recommends based on current evidence that infants with a history of intussusception should not be given rotavirus vaccines (Recommendation – Grade E – good evidence to recommend against immunization).

No association between Rotarix™ or RotaTeq® and intussusception has been demonstrated in large-scale safety trials or in post-marketing surveillance. Children with a history of intussusception were excluded from immunogenicity and efficacy trials. This recommendation is based on the previously documented association of Rotashield™ with increased rates of intussusception, incomplete understanding of the pathogenic mechanisms underlying this increased risk, the lack of data in this population, and the possibility that infants with a history of intussusception are at increased risk of subsequent episodes.

3. **Nourrissons immunodéprimés :** D’après le risque théorique associé aux vaccins à virus vivant atténué chez les nourrissons immunodéprimés et compte tenu du peu de données relatives à cette population, le CCNI recommande que les nourrissons atteints ou soupçonnés d’être atteints d’un déficit immunitaire ne reçoivent pas RotaTeq® ni Rotarix<sup>MC</sup> sans consultation préalable d’un médecin spécialiste ou d’un expert dans ces troubles. (Recommandation – Catégorie E – données probantes suffisantes pour déconseiller l’immunisation)

4. **Nourrissons ayant des antécédents d’intussusception :** En s’appuyant sur des données récentes, le CCNI recommande que les nourrissons ayant des antécédents d’intussusception ne reçoivent pas de vaccins antirotavirus. (Recommandation – Catégorie E – données probantes suffisantes pour déconseiller l’immunisation)

Aucune association entre Rotarix<sup>MC</sup> ou RotaTeq® et l’intussusception n’a été démontrée dans des essais à grande échelle sur l’innocuité ni dans le cadre de la surveillance post commercialisation. Les enfants ayant des antécédents d’intussusception ont été exclus des essais sur l’immunogénicité et l’efficacité. La présente recommandation se fonde sur l’association précédemment établie entre Rotashield<sup>MC</sup> et l’augmentation des taux d’intussusception, sur le manque de connaissances relatives aux mécanismes pathogènes à l’origine de cette augmentation de risque, sur l’absence de données dans cette population et sur la possibilité que les nourrissons ayant des antécédents d’intussusception courent un plus grand risque d’épisodes subséquents.

**Table 5: Summary of vaccine characteristics and recommended uses of the two currently authorized rotavirus vaccines, RotaTeq® and Rotarix™**

<i>Characteristic</i>	<i>RotaTeq®</i>	<i>Rotarix™</i>
Parent rotavirus strain	Human - bovine strain WC3	Human strain 89-12 (Type G1P1A[8])
Vaccine composition	Reassortant strains: G1xWC3; G2xWC3; G3xWC3; G4xWC3; P1A[8]xWC3	Human strain 89-12 (Type G1P1A[8])
Formulation	Liquid (no reconstitution required)	Liquid (no reconstitution required)
Applicator	Latex-free dosing tube	Glass oral applicator with latex rubber in plunger and cap
Volume per dose	2 ml	1.5 ml <sup>(45)</sup>
# doses in series	3	2
Minimum age at dose 1	6 weeks	6 weeks
Maximum age at dose 1	14 weeks + 6 days	14 weeks + 6 days
Minimal intervals between doses	4 weeks	4 weeks
Maximum age for last dose	8 months + 0 days	8 months + 0 days

**Tableau 5 : Résumé des caractéristiques des vaccins et usages recommandés des deux vaccins antirotavirus actuellement autorisés, RotaTeq® et Rotarix<sup>MC</sup>**

<i>Caractéristique</i>	<i>RotaTeq®</i>	<i>Rotarix<sup>MC</sup></i>
Souche mère du rotavirus	Humain – souche bovine WC3	Souche humaine 89 12 (Type G1P1A[8])
Composition vaccinale	Souches réassorties : G1xWC3; G2x-WC3; G3xWC3; G4xWC3; P1A[8]xWC3	Souche humaine 89 12 (Type G1P1A[8])
Formulation	Liquide (aucune reconstitution requise)	Liquide (aucune reconstitution nécessaire)
Applicateur	Tube doseur sans latex	Applicateur oral de verre avec caoutchouc naturel (latex) dans le piston et le capuchon
Volume par dose	2 ml	1.5 ml <sup>(45)</sup>
Nbre de doses dans une série	3	2
Âge minimal lors de la 1re dose	6 semaines	6 semaines
Âge maximal lors de la 1re dose	14 semaines + 6 jours	14 semaines + 6 jours
Intervalles minimaux entre les doses	4 semaines	4 semaines
Âge maximal pour la dernière dose	8 mois + 0 jour	8 mois + 0 jour

**Table 6. Levels of evidence based on research design**

I	Evidence from randomized controlled trial(s)
II-1	Evidence from controlled trial(s) without randomization
II-2	Evidence from cohort or case–control analytic studies, preferably from more than one centre or research group using clinical outcome measures of vaccine efficacy
II-3	Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of the introduction of penicillin treatment in the 1940s) could also be regarded as this type of evidence.
III	Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies and case reports, or reports of expert committees.

**Tableau 6. Niveaux de preuve fondés sur la méthodologie de la recherche**

I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs randomisés.
II-1	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs sans randomisation.
II-2	Données probantes provenant d'études analytiques de cohortes ou cas/témoins, de préférence de plus d'un centre ou groupe de recherche utilisant des indicateurs cliniques de résultats de l'efficacité d'un vaccin.
II-3	Données probantes provenant d'études de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires obtenus dans un contexte non contrôlé (comme les résultats de l'introduction de la pénicilline dans les années 1940) pourraient aussi être considérés comme faisant partie de ce type de données probantes.
III	Opinions d'experts respectés se basant sur des expériences cliniques, des études descriptives et des études de cas ou des rapports de comités d'experts.

**Table 7. Quality (internal validity) rating**

<b>Good</b>	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that meets all design- specific criteria* well.
<b>Fair</b>	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that does not meet (or it is not clear that it meets) at least one design-specific criterion* but has no known “fatal flaw”.
<b>Poor</b>	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that has at least one design-specific* “fatal flaw”, or an accumulation of lesser flaws to the extent that the results of the study are not deemed able to inform recommendations.

\* General design specific criteria are outlined in Harris et al.<sup>(66)</sup>

**Tableau 7. Cote de qualité (validité interne)**

<b>Bonne</b>	Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) répondant bien à tous les critères propres à la méthodologie*.
<b>Passable</b>	Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) ne répondant pas (ou du moins pas clairement) à au moins un critère propre à la méthodologie* mais n'ayant pas de « lacune majeure » connue.
<b>Mauvaise</b>	Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) ayant au moins une « lacune majeure » propre à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas de formuler des recommandations à partir des résultats de l'étude.

\* Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans Harris et coll.<sup>(66)</sup>

**Table 8. NACI Recommendations for Immunization**

<b>A</b>	NACI concludes that there is <b>good</b> evidence to recommend immunization.
<b>B</b>	NACI concludes that there is <b>fair</b> evidence to recommend immunization.
<b>C</b>	NACI concludes that the existing evidence is <b>conflicting</b> and does not allow making a recommendation for or against immunization, however other factors may influence decision-making.
<b>D</b>	NACI concludes that there is <b>fair</b> evidence to recommend against immunization.
<b>E</b>	NACI concludes that there is <b>good</b> evidence to recommend against immunization.
<b>I</b>	NACI concludes that there is <b>insufficient</b> evidence (in either quantity and/or quality) to make a recommendation, however other factors may influence decision-making.

**Tableau 8. Recommandations du CCNI concernant l'immunisation**

<b>A</b>	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes <b>suffisantes</b> pour recommander l'immunisation.
<b>B</b>	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes <b>acceptables</b> pour recommander l'immunisation.
<b>C</b>	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes <b>contradictaires</b> qui ne permettent pas de faire une recommandation pour ou contre l'immunisation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décisions.
<b>D</b>	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes <b>acceptables</b> pour déconseiller l'immunisation.
<b>E</b>	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes <b>suffisantes</b> pour déconseiller l'immunisation.
<b>I</b>	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes <b>insuffisantes</b> (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décisions.

**Table 9. Summary of Evidence for the use of Rotarix™:**

Study	Study Design	Number of Participants	Outcomes	Level of Evidence	Quality
<i>Evidence for the Safety of Rotarix™</i>					
Dennehy et al. 2005 <sup>(46)</sup>	Double blinded randomized controlled trial	529 enrolled 421 immunized 108 placebo group	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicited daily record for 15 days post vaccination</li> <li>• Unsolicited record for within 43 days of vaccine receipt</li> <li>• Serious adverse events (10-12 months)</li> <li>• Gastroenteritis from first dose until 2 months after 2 dose</li> </ul>	I	Good North American Population Small sample size
Ruiz-Palacios et al. 2006 <sup>(49)</sup>	Double blinded randomized controlled trial	63 225 enrolled 31 673 immunized 31552 placebo	Clinical – including: Severe gastroenteritis, hospitalizations using MedRHA	I	Good
Linhares et al. 2008 <sup>(51)</sup>	Double blinded randomized controlled trial	15 183 enrolled 7669 immunized 7493 placebo	Clinical – including: Severe gastroenteritis, hospitalizations through active, hospital based surveillance	I	Good
<i>Evidence for the Efficacy of Rotarix™</i>					
Ruiz-Palacios et al. 2006 <sup>(49)</sup>	Double blinded randomized controlled trial	20 169 enrolled 10 159 immunized 10 010 placebo	RT-PCR in cases of gastroenteritis	I	Good
Vesikari et al. 2007 <sup>(50)</sup>	Double blinded randomized controlled trial	3994 enrolled 2646 immunized 1348 placebo	Clinical – any severity gastroenteritis, hospitalization, health care visit	I	Good
Linhares et al. 2008 <sup>(51)</sup>	Double blinded randomized controlled trial	20160 enrolled 7397 immunized 7218 placebo	Clinical – hospitalized, severe gastroenteritis Vesikari scale used	I	Good

### Evidence for the immunogenicity of Rotarix™

Dennehy et al. 2005 <sup>(46)</sup>	Double blinded randomized controlled trial	529 enrolled 421 immunized 108 placebo group	IgA ELISA >20 U/ml	I	Good
-------------------------------------	--	--	--------------------	---	------

**Tableau 9. Résumé des données à l'appui de l'utilisation de Rotarix<sup>MC</sup> :**

Étude	Plan d'étude	Nombre de participants	Résultats	Niveau de preuve	Qualité
-------	--------------	------------------------	-----------	------------------	---------

### Données à l'appui de l'innocuité de Rotarix<sup>MC</sup>

Dennehy et coll., 2005 <sup>(46)</sup>	Essai comparatif randomisé à double insu	529 inscrits 421 vaccinés 108 sujets placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relevé quotidien sollicité pendant les 15 jours suivant la vaccination</li> <li>• Consignation non sollicitée des données pendant les 43 jours suivant la vaccination</li> <li>• Événements indésirables graves (10 12 mois)</li> <li>• Gastro entérite, de la première dose jusqu'à 2 mois après la 2<sup>e</sup> dose</li> </ul>	I	Bonne Population nord-américaine Échantillon de petite taille
Ruiz-Palacios et coll., 2006 <sup>(49)</sup>	Essai comparatif randomisé à double insu	63 225 inscrits 31 673 vaccinés 31552 placebo	Cliniques – notamment : gastro entérite grave, hospitalisations à l'aide de MedRHA	I	Bonne
Linhares et coll., 2008 <sup>(51)</sup>	Essai comparatif randomisé à double insu	15 183 inscrits 7669 vaccinés 7493 placebo	Cliniques – notamment : gastro entérite grave, hospitalisations par le biais d'une surveillance active en milieu hospitalier	I	Bonne

### Données à l'appui de l'efficacité de Rotarix<sup>MC</sup>

Ruiz-Palacios et coll., 2006 <sup>(49)</sup>	Essai comparatif randomisé à double insu	20 169 inscrits 10 159 vaccinés 10 010 placebo	RT-PCR dans les cas de gastro entérite	I	Bonne
Vesikari et coll., 2007 <sup>(50)</sup>	Essai comparatif randomisé à double insu	3994 inscrits 2646 vaccinés 1348 placebo	Cliniques – gastro entérite de toute gravité, hospitalisations, consultation d'un dispensateur de soins	I	Bonne
Linhares et coll., 2008 <sup>(51)</sup>	Essai comparatif randomisé à double insu	20160 inscrits 7397 vaccinés 7218 placebo	Cliniques – hospitalisations, gastro entérite grave Échelle de Vesikari utilisée	I	Bonne

### Données à l'appui de l'immunogénicité de Rotarix<sup>MC</sup>

Dennehy et coll., 2005 <sup>(46)</sup>	Essai comparatif randomisé à double insu	529 inscrits 421 vaccinés 108 sujets placebo	IgA >20 U/ml à l'ELISA	I	Bonne
--	--	--	------------------------	---	-------

## Reference List

- (1) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on the recommended use of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine. Canada Communicable Disease Report 2008; 34(ACS-1):1-33. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/08vol34/acs-1/index-eng.php>
- (2) Matson DO, O’Ryan M, Jiang X et al. Rotavirus, enteric adenovirus, calicivirus, astrovirus, and other viruses causing gastroenteritis. Washington, D.C.: ASM Press; 2000.
- (3) Matthijnssens J, Ciarlet M, Heiman E, et al. Full genome-based classification of rotaviruses reveals a common origin between human Wa-Like and porcine rotavirus strains and human DS-1-like and bovine rotavirus strains. Journal of Virology 2008; 82(7):3204-3219.
- (4) Kostouros E, Siu K, Ford-Jones EL, et al. Characterization of rotavirus strains from children in Toronto, Canada. Journal of Clinical Virology 2003; 28(1):77-84.
- (5) Senecal M, Brisson M, Lebel MH, et al. Measuring the impact of rotavirus acute gastroenteritis episodes (MIRAGE): A prospective community-based study. Can J Infect Dis Med Microbiol 2008; 19(6):397-404.
- (6) Matson DO, Estes M. Impact of rotavirus infection at a large pediatric hospital. J of Infect Dis 1990; 162(3):598-604.
- (7) Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerging Infectious Diseases 2003; 9(5):565-572.
- (8) Rodriguez W, Kim H, Brandt C, et al. Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: Clinical and epidemiologic observations. Pediatr Infect Dis J 1987; 6(2):170-176.
- (9) Bresee J, Fang ZY, Wang B, et al. First report from the Asian Rotavirus Surveillance Network. Emerging Infectious Diseases 2004; 10(6):988-995.
- (10) Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, et al. Update on rotavirus vaccines. Pediatr Infect Dis J 2005; 24(11):947-952.
- (11) Senecal M, Quach C and Brisson M. The burden of rotavirus-associated gastroenteritis in young Canadian children: A cohort model. Canadian Public Health Association 97<sup>th</sup> Annual Conference, Vancouver, British Columbia, Canada. 2006.

## Références

- (1) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on the recommended use of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine. Canada Communicable Disease Report 2008; 34(ACS-1):1-33. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/08vol34/acs-1/index-eng.php>
- (2) Matson DO, O’Ryan M, Jiang X et al. Rotavirus, enteric adenovirus, calicivirus, astrovirus, and other viruses causing gastroenteritis. Washington, D.C.: ASM Press; 2000.
- (3) Matthijnssens J, Ciarlet M, Heiman E, et al. Full genome-based classification of rotaviruses reveals a common origin between human Wa-Like and porcine rotavirus strains and human DS-1-like and bovine rotavirus strains. Journal of Virology 2008; 82(7):3204-3219.
- (4) Kostouros E, Siu K, Ford-Jones EL, et al. Characterization of rotavirus strains from children in Toronto, Canada. Journal of Clinical Virology 2003; 28(1):77-84.
- (5) Senecal M, Brisson M, Lebel MH, et al. Measuring the impact of rotavirus acute gastroenteritis episodes (MIRAGE): A prospective community-based study. Can J Infect Dis Med Microbiol 2008; 19(6):397-404.
- (6) Matson DO, Estes M. Impact of rotavirus infection at a large pediatric hospital. J of Infect Dis 1990; 162(3):598-604.
- (7) Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerging Infectious Diseases 2003; 9(5):565-572.
- (8) Rodriguez W, Kim H, Brandt C, et al. Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: Clinical and epidemiologic observations. Pediatr Infect Dis J 1987; 6(2):170-176.
- (9) Bresee J, Fang ZY, Wang B, et al. First report from the Asian Rotavirus Surveillance Network. Emerging Infectious Diseases 2004; 10(6):988-995.
- (10) Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, et al. Update on rotavirus vaccines. Pediatr Infect Dis J 2005; 24(11):947-952.
- (11) Senecal M, Quach C and Brisson M. The burden of rotavirus-associated gastroenteritis in young Canadian children: A cohort model. Canadian Public Health Association 97<sup>th</sup> Annual Conference, Vancouver, British Columbia, Canada. 2006.

- |   |  |
|---|--|
| <p>(12) Buigues RP, Duval B, Rochette L et al. Hospitalizations for diarrhea in Quebec children from 1985 to 1998: estimates of rotavirus-associated diarrhea. <i>Can J Infect Dis</i> 2002; 13(4):239-244.</p> <p>(13) Dennehy PH. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2000; 19(10:Suppl):S103-5.</p> <p>(14) Ota S, Dove N, Wong J, et al. Rotavirus gastroenteritis in British Columbia: a retrospective population-based analysis. <i>Canada Communicable Disease Report</i>. In press 2009.</p> <p>(15) Le Saux N, Bettinger J, Halperin S, et al. for members of the Canadian Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Substantial Morbidity for Hospitalized Children with Community-acquired Rotavirus Infections, 2005-2007 IMPACT Surveillance in Canadian Hospitals. <i>Pediatr Infect Dis J</i> May 12 2010;29(9). [Epub ahead of print]</p> <p>(16) Le Saux N, Bettinger J, Halperin S, et al. for the members of the Canadian Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Hospital Acquired Rotavirus Infections: Substantial Disease Burden in Canadian Pediatric Hospitals. <i>Child: care, health, and development</i>. 2010; 36(Suppl 1):39-110. (presented in part at the Excellence in Pediatrics Conference, Florence, Italy, Dec. 3-6, 2009)</p> <p>(17) Dennehy PH, Goveia MG, Dallas MJ, et al. The integrated phase III safety profile of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. <i>Int J Infect Dis</i> 2007; (11:Suppl)S36-42.</p> <p>(18) Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. <i>N Engl J Med</i> 2006; 354(1):23-33.</p> <p>(19) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Safety Datalink. <a href="http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vsd/">http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vsd/</a> Accessed on January 12, 2009</p> <p>(20) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination—United States, February 1, 2006–February 15, 2007. <i>MMWR – Morbidity &amp; Mortality Weekly Report</i> 2007; 56(10):218-222.</p> <p>(21) Haber P, Patel M, Izurieta HS, et al. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. <i>Pediatrics</i> 2008; 121(6): 1206-1212.</p> <p>(22) Habers P, Baggs J, Weintraub E, et al. Update on RotaTeq vaccine: Reports to the Vaccine Event Reporting System (VAERS), 2/1/2006 to 3/31/2008. ACIP Meeting June 2008.</p> | <p>(12) Buigues RP, Duval B, Rochette L et al. Hospitalizations for diarrhea in Quebec children from 1985 to 1998: estimates of rotavirus-associated diarrhea. <i>Can J Infect Dis</i> 2002; 13(4):239-244.</p> <p>(13) Dennehy PH. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2000; 19(10:Suppl):S103-5.</p> <p>(14) Ota S, Dove N, Wong J, et al. Rotavirus gastroenteritis in British Columbia: a retrospective population-based analysis. <i>Canada Communicable Disease Report</i>. In press 2009.</p> <p>(15) Le Saux N, Bettinger J, Halperin S, et al. for members of the Canadian Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Substantial Morbidity for Hospitalized Children with Community-acquired Rotavirus Infections, 2005-2007 IMPACT Surveillance in Canadian Hospitals. <i>Pediatr Infect Dis J</i> May 12 2010;29(9). [Epub ahead of print]</p> <p>(16) Le Saux N, Bettinger J, Halperin S, et al. for the members of the Canadian Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Hospital Acquired Rotavirus Infections: Substantial Disease Burden in Canadian Pediatric Hospitals. <i>Child: care, health, and development</i>. 2010; 36(Suppl 1): 39-110. (presented in part at the Excellence in Pediatrics Conference, Florence, Italy, Dec. 3-6, 2009)</p> <p>(17) Dennehy PH, Goveia MG, Dallas MJ, et al. The integrated phase III safety profile of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. <i>Int J Infect Dis</i> 2007; (11:Suppl)S36-42.</p> <p>(18) Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. <i>N Engl J Med</i> 2006; 354(1):23-33.</p> <p>(19) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Safety Datalink. <a href="http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vsd/">http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vsd/</a> Accessed on January 12, 2009</p> <p>(20) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination--United States, February 1, 2006–February 15, 2007. <i>MMWR - Morbidity &amp; Mortality Weekly Report</i> 2007; 56(10):218-222.</p> <p>(21) Haber P, Patel M, Izurieta HS, et al. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. <i>Pediatrics</i> 2008; 121(6):1206-1212.</p> <p>(22) Habers P, Baggs J, Weintraub E, et al. Update on RotaTeq vaccine: Reports to the Vaccine Event Reporting System (VAERS), 2/1/2006 to 3/31/2008. ACIP Meeting June 2008.</p> |
|---|--|



- |   |  |
|---|--|
| <p>(23) Belongia EA, Irving S, Shui I, et al. Real-Time Surveillance to Assess Risk of Intussusception and Other Adverse Events After Pentavalent, Bovine-Derived Rotavirus Vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2010; January; vol. 29, 1: 1-5.</p> <p>(24) Belongia, EA. Update on RotaTeq. ACIP Meeting June 2008.</p> <p>(25) World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 December 2007. <i>Weekly Epidemiological Record</i> 2008; 83:37-44.</p> <p>(26) Health Canada Advisory. Important Information Regarding Rotavirus Vaccines: Rotarix and RotaTeq. Available from: <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2010/2010_69-eng.php">http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2010/2010_69-eng.php</a>. Accessed May 7 2010</p> <p>(27) Goveia MG, Suprun L, Itzler RF, et al. Efficacy and Safety of Pentavalent Human-Bovine Reassortant Rotavirus Vaccine When Administered With Greater Than 10 Weeks Between Doses. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2010, March; vol 29, 3: 1-4.</p> <p>(28) Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq, against hospitalizations and emergency department visits up to 3 years post vaccination; the Finnish Extension Study. 13<sup>th</sup> International Congress on Infectious Diseases, Kuala Lumpur. June 2008.</p> <p>(29) Vesikari T, Karvonen A, Allen S, et al. Serotype-specific efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine against hospitalizations and emergency department visits up to three years: the Finnish Extension Study. 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.</p> <p>(30) Vesikari T, DiNubile MJ, Heaton PM, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine between doses: potential benefits of early protection. 3<sup>rd</sup> Europediatrics, Istanbul, Turkey. June 2008.</p> <p>(31) Boom JA, Tate JE, Sahni LC, et al. Effectiveness of Pentavalent Rotavirus Vaccine in a Large Urban Population in the United States. <i>Pediatrics</i>. 2010;125(2):e199-208.</p> <p>(32) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Delayed onset and—United States, November 2007–May 2008. <i>MMWR – Morbidity &amp; Mortality Weekly Report</i> 2008; 57(25):697-700.</p> <p>(33) Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, et al. Decline and Change in Seasonality of US Rotavirus Activity After the Introduction of Rotavirus Vaccine. <i>Pediatrics</i> 2009; 124(2):465-471.</p> | <p>(23) Belongia EA, Irving S, Shui I, et al. Real-Time Surveillance to Assess Risk of Intussusception and Other Adverse Events After Pentavalent, Bovine-Derived Rotavirus Vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2010; January; vol. 29, 1: 1-5.</p> <p>(24) Belongia, EA. Update on RotaTeq. ACIP Meeting June 2008.</p> <p>(25) World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 December 2007. <i>Weekly Epidemiological Record</i> 2008; 83:37-44.</p> <p>(26) Health Canada Advisory. Important Information Regarding Rotavirus Vaccines: Rotarix and RotaTeq. Available from: <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2010/2010_69-eng.php">http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2010/2010_69-eng.php</a>. Accessed May 7 2010</p> <p>(27) Goveia MG, Suprun L, Itzler RF, et al. Efficacy and Safety of Pentavalent Human-Bovine Reassortant Rotavirus Vaccine When Administered With Greater Than 10 Weeks Between Doses. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2010, March; vol 29, 3: 1-4.</p> <p>(28) Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq, against hospitalizations and emergency department visits up to 3 years post vaccination; the Finnish Extension Study. 13<sup>th</sup> International Congress on Infectious Diseases, Kuala Lumpur. June 2008.</p> <p>(29) Vesikari T, Karvonen A, Allen S, et al. Serotype-specific efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine against hospitalizations and emergency department visits up to three years: the Finnish Extension Study. 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.</p> <p>(30) Vesikari T, DiNubile MJ, Heaton PM, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine between doses: potential benefits of early protection. 3<sup>rd</sup> Europediatrics, Istanbul, Turkey. June 2008.</p> <p>(31) Boom JA, Tate JE, Sahni LC, et al. Effectiveness of Pentavalent Rotavirus Vaccine in a Large Urban Population in the United States. <i>Pediatrics</i>. 2010;125(2):e199-208.</p> <p>(32) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity—United States, November 2007–May 2008. <i>MMWR – Morbidity &amp; Mortality Weekly Report</i> 2008; 57(25):697-700.</p> <p>(33) Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, et al. Decline and Change in Seasonality of US Rotavirus Activity After the Introduction of Rotavirus Vaccine. <i>Pediatrics</i> 2009; 124(2):465-471.</p> |
|---|--|

- (34) Payne DC, Edwards KM, Staat MA, et al. Decline in Rotavirus Hospitalizations in 3 US Counties after Introduction of Rotavirus Vaccine. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Baltimore, MD. May 2009.
- (35) Boom J, Tate J, Sahni L, et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine (RV50) in US clinical practice. 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.
- (36) Clark HF, Lawley D, Mallette L, et al. Decline in Rotavirus (RV) Gastroenteritis (GE) Presenting to the Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) After Introduction of Pentavalent Rotavirus Vaccine (PRV). 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.
- (37) Daskalaki I, Wood SJ, Inumberable YM, et al. Epidemiology of Rotavirus-Associated Hospitalizations Pre- and Post-Implementation of Immunization: North Philadelphia, 2007-2008. 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.
- (38) Harrison CJ, Jackson M, Olson-Burgess C, et al. Fewer 2008 Hospitalizations of Rotavirus (RV) in Kansas City, Two Years Post RV Vaccine. 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.
- (39) Hatch S, Fontecchio S, Gibson L, et al. Rapid Decline in Pediatric Rotavirus Cases Following Introduction of Rotavirus Vaccine. 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.
- (40) Lieberman JM, Huang X, Koski E, et al. Decline in Rotavirus Cases in the U. S. After Licensure of a Live, Oral Rotavirus Vaccine. 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.
- (41) Patel JA, Loeffelholz M. Reduction of Severe Rotavirus Gastroenteritis Following the Routine Use of Live, Oral, Pentavalent Rotavirus Vaccine. 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.
- (42) Parashar UD, Alexander J, Glass RI, et al. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children. MMWR – Morbidity & Mortality Weekly Report 2006; 55(RR-12):1-13.
- (43) Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Rotavirus vaccination coverage and adherence to the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)-recommended vaccination schedule–United States, February 2006-May 2007. MMWR – Morbidity & Mortality Weekly Report 2008; 57(15):398-401.
- (34) Payne DC, Edwards KM, Staat MA, et al. Decline in Rotavirus Hospitalizations in 3 US Counties after Introduction of Rotavirus Vaccine. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Baltimore, MD. May 2009.
- (35) Boom J, Tate J, Sahni L, et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine (RV50) in US clinical practice. 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.
- (36) Clark HF, Lawley D, Mallette L, et al. Decline in Rotavirus (RV) Gastroenteritis (GE) Presenting to the Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) After Introduction of Pentavalent Rotavirus Vaccine (PRV). 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.
- (37) Daskalaki I, Wood SJ, Inumberable YM, et al. Epidemiology of Rotavirus-Associated Hospitalizations Pre- and Post-Implementation of Immunization: North Philadelphia, 2007-2008. 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.
- (38) Harrison CJ, Jackson M, Olson-Burgess C, et al. Fewer 2008 Hospitalizations of Rotavirus (RV) in Kansas City, Two Years Post RV Vaccine. 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.
- (39) Hatch S, Fontecchio S, Gibson L, et al. Rapid Decline in Pediatric Rotavirus Cases Following Introduction of Rotavirus Vaccine. 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.
- (40) Lieberman JM, Huang X, Koski E, et al. Decline in Rotavirus Cases in the U. S. After Licensure of a Live, Oral Rotavirus Vaccine. 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.
- (41) Patel JA, Loeffelholz M. Reduction of Severe Rotavirus Gastroenteritis Following the Routine Use of Live, Oral, Pentavalent Rotavirus Vaccine. 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, D.C. October 2008.
- (42) Parashar UD, Alexander J, Glass RI, et al. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children. MMWR – Morbidity & Mortality Weekly Report 2006; 55(RR-12):1-13.
- (43) Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Rotavirus vaccination coverage and adherence to the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)-recommended vaccination schedule–United States, February 2006-May 2007. MMWR – Morbidity & Mortality Weekly Report 2008; 57(15):398-401.

- (44) GlaxoSmithKline. Rotarix, Product Monograph (US). [http://www.us-gsk.com/products/assets/us\\_rotarix.pdf](http://www.us-gsk.com/products/assets/us_rotarix.pdf) Accessed on January 12, 2009
- (45) GlaxoSmithKline. Rotarix, Product Monograph (US). [www.gsk.ca/english/docs-pdf/Rotarix\\_PM%20\(2010-02-17\).pdf](http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/Rotarix_PM%20(2010-02-17).pdf) Accessed on February 17, 2010
- (46) Dennehy PH, Brady RC, Halperin SA, et al. Comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(6):481-488.
- (47) Omenaca F, Wysocki J, Nogueira M, et al. Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of RIX4414 Live Attenuated Human Rotavirus Vaccine in Pre-Term Infants. Abstract G1-442a, ICAAC/IDSA, Washington, DC, Oct. 25-28, 2008.
- (48) Steele AD, Bos P, Tumbo JM, et al. Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of Live Attenuated Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in HIV+ Infants in South Africa. Abstract G1-442b, ICAAC/IDSA, Washington, DC, Oct. 25-28, 2008.
- (49) Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354(1):11-22.
- (50) Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370(9601):1757-1763.
- (51) Linhares AC, Velazquez FR, Perez-Schael I, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008; 371(9619):1181-1189.
- (52) Belshaw DA, Muscatello DJ, Ferson MJ, et al. Rotavirus vaccination one year on... *Communicable Disease Intelligence*. Sept 2009;33(3):337-340.
- (53) Esparza-Aguilar M et al. Analysis of the mortality due to diarrhoea in younger children, before and after the introduction of the rotavirus vaccine. *Salud Publica Mex*;51:285-290
- (54) Strens D et al. To investigate the effect of pediatric vaccination on rotavirus disease burden in Belgium. 27<sup>th</sup> Annual meeting of the European Society of Pediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgium, 9-13 June 2009.
- (55) Simpson, S. Medical Affairs, GlaxoSmithKline. April 18, 2008. Personal Communication.
- (44) GlaxoSmithKline. Rotarix, Product Monograph (US). [http://www.us-gsk.com/products/assets/us\\_rotarix.pdf](http://www.us-gsk.com/products/assets/us_rotarix.pdf) Accessed on January 12, 2009
- (45) GlaxoSmithKline. Rotarix, Product Monograph (US). [www.gsk.ca/english/docs-pdf/Rotarix\\_PM%20\(2010-02-17\).pdf](http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/Rotarix_PM%20(2010-02-17).pdf) Accessed on February 17, 2010
- (46) Dennehy PH, Brady RC, Halperin SA, et al. Comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(6):481-488.
- (47) Omenaca F, Wysocki J, Nogueira M, et al. Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of RIX4414 Live Attenuated Human Rotavirus Vaccine in Pre-Term Infants. Abstract G1-442a, ICAAC/IDSA, Washington, DC, Oct. 25-28, 2008.
- (48) Steele AD, Bos P, Tumbo JM, et al. Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of Live Attenuated Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in HIV+ Infants in South Africa. Abstract G1-442b, ICAAC/IDSA, Washington, DC, Oct. 25-28, 2008.
- (49) Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354(1):11-22.
- (50) Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370(9601):1757-1763.
- (51) Linhares AC, Velazquez FR, Perez-Schael I, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008; 371(9619):1181-1189.
- (52) Belshaw DA, Muscatello DJ, Ferson MJ, et al. Rotavirus vaccination one year on... *Communicable Disease Intelligence*. Sept 2009;33(3):337-340.
- (53) Esparza-Aguilar M et al. Analysis of the mortality due to diarrhoea in younger children, before and after the introduction of the rotavirus vaccine. *Salud Publica Mex*;51:285-290
- (54) Strens D et al. To investigate the effect of pediatric vaccination on rotavirus disease burden in Belgium. 27<sup>th</sup> Annual meeting of the European Society of Pediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgium, 9-13 June 2009.
- (55) Simpson, S. Medical Affairs, GlaxoSmithKline. April 18, 2008. Personal Communication.

- |   |   |
|---|---|
| <p>(56) Food and Drug Administration. Rotarix™ Clinical Review. <a href="http://www.fda.gov/cber/products/rotarix/rotarix031008rev.pdf">http://www.fda.gov/cber/products/rotarix/rotarix031008rev.pdf</a> Accessed on January 12, 2009</p> <p>(57) Friedland, L. GSK's human rotavirus vaccine Rotarix. Advisory Committee on Immunization Practices. June 2008.</p> <p>(58) Cortese M, Parashar UD. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR – Morbidity &amp; Mortality Weekly Report 2009; 58(RR02):1-25.</p> <p>(59) Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. N Engl J Med 1996; 335(14):1022-1028.</p> <p>(60) Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, et al. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. Pediatrics 1999; 103(1):e3.</p> <p>(61) Ford-Jones EL, Wang E, Petric M, et al. Rotavirus-associated diarrhea in outpatient settings and child care centers. The Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization. Archives of Pediatrics &amp; Adolescent Medicine 2000; 154(6):586-593.</p> <p>(62) GlaxoSmithKline. A study to explore the existence of horizontal transmission of the RIX4414 Vaccine strain between twins within a family. <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/nct00396630">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/nct00396630</a> Accessed on January, 12, 2009</p> <p>(63) Myaux JA, Unicomb L, Besser RE, et al. Effect of diarrhea on the humoral response to oral polio vaccination. Pediatr Infect Dis J 1996; 15:204-209.</p> <p>(64) Erickson LJ, De Walls D, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. Vaccine 2005; 23(19):2470-2476.</p> <p>(65) World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. Weekly Epidemiological Record 2009; 23(84):213-236 Available from: URL:<a href="http://www.who.int/wer/2009/wer8423.pdf">http://www.who.int/wer/2009/wer8423.pdf</a></p> <p>(66) Harris R, Helfand M, Woolf S, et al. Current Methods of the US Preventative Services Task Force: A Review of the Process. American Journal of Preventive Medicine 2001; 20:21-35.</p> | <p>(56) Food and Drug Administration. Rotarix™ Clinical Review. <a href="http://www.fda.gov/cber/products/rotarix/rotarix031008rev.pdf">http://www.fda.gov/cber/products/rotarix/rotarix031008rev.pdf</a> Accessed on January 12, 2009</p> <p>(57) Friedland, L. GSK's human rotavirus vaccine Rotarix. Advisory Committee on Immunization Practices. June 2008.</p> <p>(58) Cortese M, Parashar UD. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR – Morbidity &amp; Mortality Weekly Report 2009; 58(RR02):1-25.</p> <p>(59) Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. N Engl J Med 1996; 335(14):1022-1028.</p> <p>(60) Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, et al. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. Pediatrics 1999; 103(1):e3.</p> <p>(61) Ford-Jones EL, Wang E, Petric M, et al. Rotavirus-associated diarrhea in outpatient settings and child care centers. The Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization. Archives of Pediatrics &amp; Adolescent Medicine 2000; 154(6):586-593.</p> <p>(62) GlaxoSmithKline. A study to explore the existence of horizontal transmission of the RIX4414 Vaccine strain between twins within a family. <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/nct00396630">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/nct00396630</a> Accessed on January, 12, 2009</p> <p>(63) Myaux JA, Unicomb L, Besser RE, et al. Effect of diarrhea on the humoral response to oral polio vaccination. Pediatr Infect Dis J 1996; 15:204-209.</p> <p>(64) Erickson LJ, De Walls D, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. Vaccine 2005; 23(19):2470-2476.</p> <p>(65) World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. Weekly Epidemiological Record 2009; 23(84):213-236 Available from: URL:<a href="http://www.who.int/wer/2009/wer8423.pdf">http://www.who.int/wer/2009/wer8423.pdf</a></p> <p>(66) Harris R, Helfand M, Woolf S, et al. Current Methods of the US Preventative Services Task Force: A Review of the Process. American Journal of Preventive Medicine 2001; 20:21-35.</p> |
|---|---|

---

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious diseases for surveillance purposes. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada (PHAC) does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

This publication can be accessed via Internet using a Web browser at  
< <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc> >

(On-line) ISSN 1481-8531  
©Minister of Health 2010

---

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses dans le but de faciliter leur surveillance. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

On peut avoir accès à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à  
< <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc> >

(En direct) ISSN 1481-8531  
©Ministre de la Santé 2010